

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

923
No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JACQUEMIN (Charles-François)

Né le 19 Mai 1924, à LAMOUILLY (Meuse)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

FORMES ATYPIQUES

DE LA

MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

(ESSAI DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE
APERÇU PATHOGÉNIQUE)

Président : M. MOREAU, Professeur

NANCY

IMPRIMERIE GRANDVILLE

40, Rue de Malzéville

1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
FORMES ATYPIQUES
DE LA
MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

(Essai de Pathologie générale
Aperçu Pathogénique)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1951

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

JACQUEMIN (Charles-François)

Né le 19 Mai 1924, à LAMOUILLY (Meuse)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

FORMES ATYPIQUES

DE LA

MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

(ESSAI DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE
APERÇU PATHOGÉNIQUE)

Président : M. MOREAU, Professeur

NANCY

IMPRIMERIE GRANDVILLE

10, Rue de Malzéville

1951

DOYENS HONORAIRES :
MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MARION, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN..... Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	LEROUX (R.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OVERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
	Hôtel-Dieu
	BROCQ (P.)
	Saint-Antoine
	CADENAT (F.)
	Salpêtrière
	MONDOR (H.)
	Cochin.
	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
	Hôtel-Dieu.
	BENARD (H.)
	Bichat
	LAROCHE (G.)
	Cochin.
	HARVIER (P.)
	Pitié.
	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
	Tarnier
	LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque.
	LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal
	PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	
Clinique psychiatrique infantile	RICHET (C.)
Clinique rhumatologique	HEUYER (C.)
Clinique stomatologique	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale	SENEQUE (J.)
Clinique urologique	CHABROL (E.)
Embryologie	FEY (B.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	BARIETY (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CHAMPY (C.)
Hygiène et médecine préventive	CATHALA (J.)
Médecine du Travail	JOANNON (C.)
	DESOLLE (H.)

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	CORDIER (J.-C.)	Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
	Pr. s. ch.		LAURENCE (G.)
	DEBEYRE (J.)		LEGER (L.)
Anatomie pathologique ..	DELMAS (A.)		OLIVIER (Cl.)
	GAUTHIER-VILLARS		PADOVANI (P.)
	(M ^{re} P.) Pr. s. ch.		POILLEUX (M.)
Bactériologie ..	BUSSER (F.)		ROUX (M.)
	FASQUELLE (R.)		RUDLER (J.-C.)
	NEVOT (A.)		VERNE (J.-M.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)	Pathologie expérimentale. ..	MERKLEN (P.)
	ETTORI (J.)		BERNARD (J.)
	Pr. s. ch.		BOUDIN (G.)
Chimie médicale ..	JAYLE (M. F.)		CASTAIGNE (P.)
	Pr. s. ch.		CONTE (M.)
	SCHAPIRA (G.)		DECOURT (J.)
Dermato-Syphiligraphie ..	DEGOS (R.)		DOMART (A.)
	BULLIARD (H.)		DREYFUS (Gilb.)
	Pr. s. ch.		FAUVERT (R.)
Histologie	COUJARD (R.)	Pathologie médicale	HAMBURGER (J.)
	DESCLAUX (P.)		KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)		LAMY (M.)
Hygiène	BOYER (J.)		MAURIC (G.)
	DÉPARIS (M.)		MILLIEZ (P.)
	DEROBERT (L.)		PERRAULT (M.)
Médecine légale ..	GAULTIER (J.)		RAMBERT (P.)
	N...		THIEFFRY (St.)
	SEZE (S. DE)		TURIAF (J.)
Neurochirurgie. ..	GRASSET (J.)	Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	LEPAGE (F.)		MARIE (J.)
	MAYER (M.)		LEVY (M ^{re} J.)
Obstétrique	MERGER (R.)	Pharmacologie ..	Pr. s. ch.
	RAVINA (J.)		CHEYMOL (J. H.)
	VARANGOT (J.)		BARGETON (D.)
Ophtalmologie ..	OFFRET (G.)	Physiologie	PARROT (J. L.)
	DESVIGNES (P.)		DOGNON (A.)
	HALPHEN (E.)		Pr. s. ch.
Oto-rhino-laryngologie ..	MADURO (E.)	Physique médicale	DJOURNO (A.)
	BRUMPT (L.)		GOUGEROT (L.)
	CHABAUD		BARUK (H.)
Parasitologie.	ABOULKER (P.)	Psychiatrie	MICHAUX (L.)
	BAUMANN (J.)		CHAPUT (M ^{me} A.)
	GOSSET (J.)		BROUET
Pathologie chirurgicale ..		Stomatologie	chargé de l'enseignement.
			KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ...	AMELINE (A.)	Clinique médicale	MARCHAL (G.)
	FUNCK-BRENTANO (P.)		MOUQUIN (M.)
	MENEGAUX (G.)		SOULIE (E.)
	PATEL (J.)		DIGONNET (L.)
Clinique médicale	SICARD (A.)	Clinique obstétricale	ECALLE (G.)
	BOULIN (R.)		LACOMME (M.)
	BROUET (G.)		SUREAU (M.)
	CACHERA (R.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
	DELARUE (A.)		AUBIN (A.)
	GARCIN (J.)	Clinique rhino-laryng. ...	COUVELAIRE (R.)
	HAGUENAU (M.)		
	LENEGRE (J.)	Clinique urologique.	

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint M^{lle} CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires. } M^{lle} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
LAURENT (H.) LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma grande
affection.*

A MA SŒUR ET A MON FRÈRE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

Professeur de la Chaire Médicale de l'Hôpital Cochin,
Officier de la Légion d'honneur.

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence
du jury de notre thèse.*

Hommages respectueux.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL CROSNIER

Professeur d'Epidémiologie des Armées.

*Qu'il trouve ici toute notre
reconnaissance pour la bien-
veillance avec laquelle il nous
a accueilli et aidé.*

A MES MAITRES
des Hôpitaux Civils et Militaires
et des Facultés de Médecine et des Sciences
de Paris et de Lyon.

A MES CAMARADES

ROLAND DELAHAYE

ANDRÉ GUILLIN

ROBERT LECHAT

INTRODUCTION

*« Le vent se dirige vers le midi,
tourne vers le nord ; puis il tourne
encore, et reprend les mêmes circuits.
Tous les fleuves vont à la mer, et
la mer n'est point remplie. »*

(L'ECCLÉSIASTE, 1, 6, 7.)

Ce travail n'a la prétention ni de constituer une mise au point de la question, ni de faire connaître des aspects nouveaux de la Mononucléose infectieuse (M. I.).

C'est le fruit des leçons de nos maîtres et de la lecture de nombreux travaux cliniques et biologiques.

La M. I. constitue, actuellement, une entité bien définie, au sein de la pathologie infectieuse et sanguine.

Son diagnostic est fréquemment porté, même dans le cas de formes atypiques, ce que montre le nombre grandissant des observations publiées. Ces descriptions représentent une analyse raffinée à laquelle il semble difficile d'ajouter des éléments nouveaux.

Mais les conceptions actuelles de la pathologie générale, en substituant aux considérations philosophiques anciennes, les données modernes de la biologie, doivent participer à une construction plus synthétique, systématisant les différents syndromes de cette affection.

A. TZANCK — un maître de la Pathologie Générale — a depuis fort longtemps magnifiquement décrit son malaise, contemporain de la « faillite de la science » du début du siècle.

Promoteur, il s'est acharné à discerner, avec succès, dans tous les chapitres de la pathologie, ce qu'on dénomme après lui « l'intoxication et l'intolérance ».

La première porte au maximum l'empreinte de l'agent causal : l'organisme subit l'agression qui lui est imposée.

La seconde extériorise, jusqu'au paradoxe, l'originalité de la réaction individuelle de cet organisme devant cette même agression.

Ces deux modalités constituent le développement de cas limites : fonder sur elles, un essai de nosologie générale devait aboutir à une impasse, mais elle ne met pas en cause l'existence de ces faits.

Car leur contradiction n'est qu'apparente ; ce sont deux aspects complémentaires d'une même réalité que la notion de régulation permet d'envelopper.

En effet :

— Toute agression impose, primitivement, un enchaînement de phénomènes qui aboutit à une lésion déficitaire spécifique ;

— Secondairement, l'effort de réintégration de l'organisme dans son unité (Régulation) aboutit souvent à la libération et à la réactivation de réponses non spécifiques, indépendantes de la nature de cette agression.

L'étude des formes atypiques de la M. I. semble illustrer parfaitement cette opinion.

Maladie infectieuse : les pastoriens sont encore à la recherche de la certitude de son étiologie spécifique ;

Les formes atypiques, lorsqu'elles se manifestent, extériorisent les réactions pathologiques personnelles de cet organisme.

Si on ajoute que son étude histo-hématologique permet de décrire la dysplasie de certains éléments sanguins, il sera possible d'inclure dans cette même entité les trois classes nosologiques distinguées par TZANCK : affection imposée, réactionnelle et dystrophique.

C'est le but que se propose ce travail, motivé par la fréquence relative de l'affection dans les différents services des Hôpitaux Militaires, en particulier la clinique des maladies infectieuses et contagieuses du Val-de-Grâce (Pr. CROSNIER).

Nous diviserons ce travail en trois parties :

— L'analyse des stades historiques et diagnostic des Formes Typiques Classiques permet de dégager le substrat essentiel de la maladie, des accidents qui font le malade, c'est-à-dire de différencier les deux syndromes :

1° primitif, imposé, spécifique ;

1° secondaire, réactionnel, non spécifique.

— Les conclusions tirées de cette analyse autorisent à envisager l'exposé synthétique des cas particuliers considérés comme Formes Atypiques Pures.

— La description des formes intermédiaires, qualifiées de Formes Typiques Polymorphes, constituent des transitions « évolutives » entre les deux parties précédentes.

Au cours de cet exposé, nous nous contenterons de consigner quelques observations choisies parmi plus d'une trentaine recueillies.

CHAPITRE PREMIER

LES FORMES TYPIQUES CLASSIQUES

Sans vouloir sacrifier à la tradition du rappel historique de l'affection bien connue depuis de nombreux travaux (en particulier ceux des auteurs français : CHEVALLIER, DEMANCHE, LEMIERRE, SOHIER, LAYANI, LÉVY...) il faut remarquer cependant la récapitulation des étapes qui l'ont individualisée par les étapes qui établissent son diagnostic.

Chaque observation, de forme typique classique, illustre ce fait : témoin cet exemple caractéristique qui s'écarte très peu du schéma idéal.

OBSERVATION N° 1

Le 19-10-50, le S.-Lt D..., âgé de 25 ans, sans antécédents notables, est admis dans le service des contagieux du Val-de-Grâce pour angine.

L'affection remonte à une semaine, ayant débuté progressivement par une asthénie, des malaises et des céphalées.

L'angine n'est apparue que quelques jours plus tard.

A) *Examen clinique.*

- Bon état général, mais asthénie et courbatures fébriles à 39°;
- Angine érythémato-pultacée intéressant les deux amygdales ;
- Micropolyadénopathie « éruptive » non douloureuse, sans périadénite généralisée aux différents territoires (chaînes jugulaires, creux axillaires, plis inguinaux);
- La rate est percutable ;

— Pas de troubles digestifs en dehors d'un état saburral des voies supérieures ;

— Image thoracique normale en radioscopie ;

— T.A. 12/6.

En résumé : tableau d'adénoréticulolymphoïdite aiguë bénigne, qui oriente les examens complémentaires vers l'analyse du milieu intérieur.

B) *Examen hématologique* (éléments figurés du sang).

— Numération : G.R. 4.480.000

G.B. 17.600

— Formule blanche : P.N. 24 %

P.E. 0

L. 17 %

M. 59 %

dont de nombreux éléments mononucléés à cytoplasme hyperbasophile.

En résumé : Hyperleucocytose modérée avec forte mononucléose dont de nombreux mononucléaires atypiques hyperbasophiles (M.A.R. de Solier) sans anémie.

C) *Examen sérologique* (Chimie et immunologie du sérum).

a) Eléments du catabolisme : Bilirubine : 0,008 g. $\frac{0}{100}$
Urée : 0,41 g. $\frac{0}{100}$

b) Eléments témoins de l'équilibre lipoprotéïque humoral :

Protides totaux : 78,2 g. $\frac{0}{100}$

Albumine 24,5

— = — > 2

Sérine 59,7

Lipides totaux : 5,40 g. $\frac{0}{100}$

Mac Lagan : $D_0 = 2$

c) Réaction d'agglutination caractéristique (PAUL, BUNNEL, DAVIDSOHN, etc...)

A : 3 2 2 2 2 2 1 0 0 (taux d'agglutinines anti-mouton)

B : 1 0 0 0 0 0 0 0 0 (après absorption par G.R. de bœuf)

C : 2 2 2 2 2 2 1 0 0 0 (après absorption par rein de cobaye)

En résumé : R.A. positive : élévation du taux d'agglutinines anti-mouton « non Forssman » sans modifications de l'équilibre humoral.

D) *Examen étiologique.*

- a) Prélèvement pharyngé : bacille d'Hoffmann (sérum de bœuf)
- b) Hémoculture négative (bouillon)

E) *Evolution* :

La température ne se normalise, la gorge ne se déterge et les ganglions ne disparaissent qu'au bout de cinq jours, en dépit d'un traitement pénicillé mis en œuvre à raison de 400.000 U.O. par 24 heures.

Asthénie résiduelle qui motive une convalescence de 29 jours.
Il n'y a pas eu de rechute.

F) *En conclusion* :

Mononucléose infectieuse, Forme Typique Classique, affirmée sur la :

— Négativité de l'enquête bactériologique (en dehors du bacille de Hoffmann non pathogène)

— Positivité de la réaction d'agglutination caractéristique chez un sujet présentant un syndrome d'adénoréticulolymphoïdite aiguë bénigne avec hyperleucocytose modérée — forte mononucléose — nombreux mononucléaires atypiques hyperbasophiles — sans anémie.

Cette conclusion diagnostique est la résultante des notions successives apportées par les nombreux auteurs dont les travaux, étagés depuis 1889, ont permis l'individualisation progressive de cette entité nosologique.

A chaque mode d'examen du malade correspond une étape de l'histoire de cette maladie.

1° *Etape clinique* avec PFEIFFER en 1889 ; il décrit les « Fièvres ganglionnaires » contribuant ainsi au démembrement de « l'Adénie » de TROUSSEAU.

Mais COMBY en 1906 n'admet pas leur autonomie.

2° *L'étape histo-hématologique* permet d'en préciser le champ avec TÜRK qui, en 1907, publie « une des plus féconde erreur de l'hématologie » (CHEVALLIER) : la leucémie bénigne identifiée avec la fièvre ganglionnaire en 1921 par TIDY et MORLAY de Londres et dénommée « Mononucléose Infectieuse » en 1920 par SPRUNT et EVANS.

CHEVALLIER, en 1928, défend son autonomie basée sur sa systématisation lymphoïde, son évolution bénigne et sa formule sanguine.

3° *L'étape sérologique* définit un critère strict : la Réaction d'agglutination :

- quantitative avec PAUL et BUNNEL en 1932,
- qualitative avec DAVIDSOHN en 1937.

SOHIER, dans sa monographie de 1943, à défaut d'une certitude étiologique, en fait un test limitatif. Il lui permet de distinguer la M. I. adénolymphoïdite bénigne spécifique, des autres adénolymphoïdites bénignes aiguës symptomatiques, donc non spécifiques.

4° *Avec l'étape étiologique* s'ouvre l'ère actuelle des recherches sur cette affection, en particulier en France celles de l'Institut Pasteur avec SOHIER et LÉPINE, et en Suède celles de l'Ecole de Biologie Cellulaire de Caspersson, avec WISING.

Nous pouvons donc diviser l'étude des Formes Typiques Classiques en quatre chapitres correspondant à chacune des quatre étapes.

Remarque : Ces formes sont les plus fréquentes. Une analyse statistique correcte permettrait donc d'établir une courbe de fréquence et la distribution, si elle était unimodale, autoriserait à affirmer, d'une façon absolue, l'autonomie de l'affection.

Ces formes s'écartent le moins du schéma idéal correspondant à la flèche de cette courbe ; elles ont la signification de normes nosologiques.

Mais un tel travail se révèle très difficile, les variables étant multiples, conditionnées surtout par la réactivité du terrain sur lequel elles évoluent. De plus, l'échantillonnage des observations publiées dépend de l'auteur, de l'époque (critère utilisé dans le diagnostic) et de l'endroit («*géné épidémique*») : c'est ainsi que PAUL, aux Etats-Unis, adjoint, aux signes mineurs, l'ictère et les éruptions cutanées que SOHIER, en France, considère à juste titre comme manifestations atypiques.

A défaut d'une telle étude, nous essayerons, cependant, de montrer son autonomie, par la distribution, au cours de chacun de ces quatre chapitres, d'un syndrome quasi spécifique, propre à cette affection.

CHAPITRE II

ÉTAPE CLINIQUE

L'observation, rapportée précédemment, résume les caractères fondamentaux de l'affection.

A l'unanimité, les auteurs, CHEVALLIER en particulier, insistent sur l'existence de prodromes précédant, de plusieurs jours, l'éclosion des signes cardinaux :

— les signes généraux apparaissent avant les signes locaux ;

— l'asthénie, des courbatures progressives, puis la fièvre s'installent plus ou moins brutalement.

L'établissement des hypertrophies ganglionnaires est insidieuse, car souvent non douloureuse et sans périadénite :

Cette polyadénopathie est éruptive, du type syphiloïde.

Sa généralisation procède par extension descendante à partir des chaînes cervicales.

On n'a jamais pu affirmer l'absence d'une hypertrophie splénique si ce n'est chez les splénectomisés.

L'angine ne survient que tardivement, mais c'est elle qui attire le plus souvent l'attention et oriente le diagnostic. Elle n'a aucun rapport causal avec l'affection. On explique ainsi la disproportion fréquente, déjà signalée par PFEIFFER, entre cette angine et les ganglions cervicaux ; ils ne sont pas satellites. C'est l'angine qui est la complication.

Sa fréquence peut être mise en rapport avec celle d'une porte d'entrée pharyngée de l'agent causal.

Son importance et sa nature sont fonction de la réaction inflammatoire banale, liée au germe de surinfection : dans l'observation présentée, bacille de HOFFMAN, mais, le plus souvent, association fuso-spirochetienne de VINCENT qui donne un aspect ulcéro-nécrotique et parfois pseudo-membraneux à l'amygdalite.

C'est une angine secondaire, dont le mécanisme pathogénique est celui de toutes les stomatites (DECHAUME) : biotropisme des germes issus de foyers interdentaires, gingivaux et apicaux, conditionné par l'irritation neuro-végétative (REILLY) et contrôlé par les perturbations du mésenchyme sanguin (neutropénie) (*cf.* : l'étape histio-hématologique).

L'adénoréticulolymphoïdite est elle-même « secondaire » à un syndrome infectieux primitif, responsable de l'asthénie, des courbatures et de la fièvre : en effet, cette asthénie persiste alors que les signes locaux sont depuis longtemps disparus.

Dès cette étape clinique, on peut donc déjà postuler la différenciation de deux ensembles dans la M. I. :

— Un syndrome primitif de nature inconnue ;

— Un syndrome secondaire : l'adénoréticulolymphoïdite aiguë bénigne souvent compliquée d'une angine bactérienne dont l'intensité est variable, selon les malades, et qui peut être commun à plusieurs maladies, ce que montre l'étude hématologique qui suit.

CHAPITRE III

ÉTAPE HISTO-HÉMATOLOGIQUE

Le nom seul de la M. I. permet d'affirmer la place importante tenue par cette affection dans un grand chapitre de la Biologie et de la Pathologie générale, ouvert en 1902, par la description du Monocyte, deuxième type des « Mononucléaires ».

Il est remarquable de constater que quelle que soit l'opposition des théories génétiques adoptées par les classiques, tous insistent sur l'abondance des formes de passage entre les deux types de JOLLY : lymphocyte — monocyte. Elles sont retrouvées aussi bien dans le sang périphérique que dans les lésions (frottis par apposition, ponction-biopsie, biopsie).

La description d'une troisième classe de transition (LONGCOPE, LEMIERRE, SOHIER) ne résout pas leur histogenèse et la « clef » qui la définit ne s'adapte pas à la nuance des aspects intermédiaires groupés autour des éléments caractéristiques de la M. I. : les Mononucléaires Atypiques Hyperbasophiles (M. A. H. de SOHIER) ; de plus l'« échantillonnage » de certains éléments peut être modifié par le même auteur (*cf.* SOHIER).

Autant dire que toute précision numérique dans de telles formules bigarrées — bien explicitées par l'abondance de la terminologie — est parfaitement illusoire.

Après WAITZ, CHEVALLIER peut donc conclure dans son Manuel d'Hématologie (1950) « Pour une fois, tout le monde est d'accord : il est impossible de les rattacher en toute certitude à la lignée monocyttaire ou à la lignée lymphocytaire ».

Nous croyons que la distinction des trois modalités pathogéniques peut contribuer à éclairer le problème.

Il faut d'abord insister sur la nécessité de ne point séparer l'étude du mésenchyme en général, coulisses où se passe l'histogenèse de la M. I., de celle du sang périphérique qui n'est qu'une de ses différenciations mais souvent un miroir infidèle.

*
**

Le processus réactionnel est évident dans la M. I. qui ne saurait être un cas particulier au sein de la Pathologie générale. C'est l'hyperplasie du système Réticulo-Histiocytaire en rapport avec son rôle désormais classique de défense.

— Elle est si fréquente qu'on devrait plutôt signaler les affections où on ne la retrouve pas. Chaptal vient de la décrire dans la « lymphocytose infectieuse » de Carl SMITH. SEZARY renonce à dénommer Réticuloses les affections à étiologie connue (car en effet, par exemple, MOSINGER considère les anémies comme des Histiocytoses !).

— Elle est particulièrement marquée dans le syndrome secondaire malin (cf. formes malignes). On ne peut donc retenir, comme argument de l'histogenèse, les pièces d'autopsie sauf en cas de mort accidentelle (cas de ALLEN et KELNER).

— Elle constitue le « processus cellulaire » de l'inflammation, réaction fondamentale à toute agression : les inflam-

mations « exsudative » et « productive » sont des cas limites résultant de son association variable avec le « processus capillaire ».

La nécessité d'une telle association est bien mise en évidence par la commode et féconde systématisation du S.R.H. d'Ogata ; nous l'adopterons. Elle révèle la concentration essentielle de ce système dans les adventices péricapillaires : le périthélium qui double l'endothélium d'un manchon « lamelleux », baigné par le « liquide extracellulaire ». Il constitue une « seconde barrière hémotissulaire de contrôle » (CAZAL). Il participe toujours à l'exsudation des capillaires dilatés.

Ce « rétothélium » est qualifié de paralymphoïde parce que le tissu lymphoïde est une de ses différenciations spéciales, limité à un mode particulier de défense : l'élaboration des anticorps (cf. Etape sérologique).

Dans la M. I. cette inflammation reste « simple », banale, limitée à la seule exsudation plasmatique et à la production d'une hyperplasie réticulo-lymphocytaire.

Jamais on ne trouve cette « exagération outrée qui caractérise l'allergie » (БОHRД). Elle n'aboutit ni à la nécrose (exsudation hémorragique infarctisante) ni au granulome (nodule « productif » enchassant cette nécrose) : l'architecture du ganglion est respectée.

Mais, cependant, nous l'avons vu, le « *polymorphisme* » caractérise les aspects cytologiques des lésions et du sang.

Une telle production, si elle était exclusivement de nature réactionnelle, serait semblable à celle qui élabore les différents éléments du granulome : il faudrait admettre alors son indépendance vis-à-vis d'un processus capillaire exsudatif intense car celui-ci n'existe que dans les formes atypiques.

La contradiction peut être levée si on admet la coexistence d'un autre processus histogénétique différent : imposé, primitif et spécifique.

Cette association renforce le polymorphisme des lésions — alors que la réaction inflammatoire reste, banale, non « allergique ».

— Elle est décelée par BERTRAND dans le foie qui décrit deux types d'éléments : les monocytes et des « lymphocytes » plus ou moins modifiés.

— Elle est dissociée dans la courbe d'évolution de la formule leucocytaire : tous les auteurs s'accordent sur les trois phases reconnues par CHEVALLIER.

1° Période « myéloïde », c'est-à-dire phase de neutropénie souvent absolue mais toujours réversible, disparition des éosinophiles accompagnée d'une monocytose vraie parfois très abondante. Elle conditionnera l'installation d'une « angine à monocytes » surtout en rapport avec la neutropénie.

Le S.H.R. est débordé, la réaction s'est étendue au système endothélo-myéloïde.

2° A la période d'état les M.A.H. apparaissent (5 à 10 % SOHIER) entourés de leurs variantes groupées sous le nom de moyens mononucléaires : *Processus imposé*.

3° Ils régressent à la fin de la maladie clinique. Si le taux des leucocytes reste élevé plus longtemps c'est qu'il persiste une mononucléose banale — *réactionnelle*.

Les M. A. H. sont remplacés par des lymphocytes typiques héritiers de l'hyperplasie réticulaire lymphoïde.

L'hyperplasie imposée qui constitue le syndrome primitif est donc liée à la genèse des M. A. H.

La théorie éclectique de DOWNEY et STASNEY (1936) devrait pouvoir concilier les partisans des origines réticu-

laïres et lymphocytaires de ces mononucléaires (En France, SOHIER d'une part, CAZAL, SERAZY, TZANCK, BESSIS de l'autre) : « genèse *hétéroplastique* des lymphocytes leucocytoïdes à partir du réticulum ».

En effet ces cellules sont des éléments :

1° *Malades* (CHEVALLIER) : ils sont fragiles, ils ont subi une dysplasie.

2° *Adultes* (DOWNEY) : leur hyperbasophilie n'est que le témoin de leur richesse en ribonucléoprotéines, corollaire d'une protéosynthèse intense dont la croissance cellulaire n'est qu'un cas particulier (BRACHET) ; elle est en rapport avec l'élaboration des agglutinines caractéristiques (cf. Sérologie).

3° *Issus du système lympho-paralymphoïde* : ils n'existent dans les autres tissus mésenchymateux — tissus myéloïde en particulier — que dans la mesure de leur métaplasie (cf. ponction sternale, ponction biopsie du foie...).

Les cellules réticulaires ne sont pas réceptives : si elles l'étaient la trame myéloïde serait intéressée. De plus les M. A. H. ne sont manifestement ni des lymphocytes, ni même des lymphoblastes. Le stade réceptif en cause est vraisemblablement l'intermédiaire entre les deux types, c'est-à-dire l'hémocytoblaste lymphoïde (FERRATA).

Il possède un haut pouvoir de différenciation (condition de réceptivité des virus — Levaditi —) ce que montre en particulier ses caractères morphologiques.

— hyperbasophilie cytoplasmique ;

— gros noyau ;

— nombreux nucléoles.

Sa dysplasie plus ou moins poussée — dérèglement du synchronisme nucléole — noyau — cytoplasme — ébaucherait la structure plasmocytaire caractéristique des M. A. H.

C'est l'existence de telles dysplasies qui a permis à BESSIS de fonder sa théorie de Cytologie Sanguine ; mais il ne l'a pas appliquée à la M. I. !

En résumé, on constate que chacune de ces deux hyperplasies concourent à la bénignité de l'affection

- réactionnelle elle n'aboutit pas à l'« allergie » ;
- imposée et dysplasique jamais à la « néoplasie ».

Mais leur superposition contribue cependant à « bouleverser » l'architecture du tissu (TAILLENS, WISING) sans toutefois apporter un critère histologique suffisant au diagnostic comme en sont la preuve les résultats contradictoires de ces deux anatomo-pathologistes sollicités pour la même pièce par SPRUNT et EVANS.

CHAPITRE IV

ÉTAPE SÉROLOGIQUE

A défaut d'une certitude étiologique, nous affirmons, à la suite de nombreux auteurs, le diagnostic de la M. I. sur la positivité de la réaction d'agglutination caractéristique — c'est-à-dire sur la constatation, dans le sérum, d'un taux élevé d'agglutinines anti-mouton « non Forssman » —. Une réaction de PAUL et BUNNEL, pour être valable, doit donc toujours être associée à l'épreuve de discrimination de DAVIDSOHN : absorption de ces agglutinines par les antigènes « non Forssman » contenus dans les hématies de bœuf (B = O) mais non par ceux des extraits de rein de cobaye (C = +) qui constituent une excellente source d'antigènes hétérogènes de Forssman.

Poser ce critère revient à affirmer la spécificité des anticorps détectés.

Le problème central de la M. I. est donc celui de toutes les affections avant les découvertes pastoriennes. Peut-on affirmer leur spécificité, quand on ignore leur étiologie spécifique ?

Nous renvoyons aux ouvrages et publications spécialisés pour les renseignements techniques de la Réaction (DEMANCHE, SOHIER, GIRIER, ARRAGAIN...).

Nous ne reviendrons pas sur l'ensemble des arguments statistiques, cliniques, et expérimentaux dont la co-

hérance justifie une telle conception ; SOHIER le constate encore en 1946 : négativité réciproque des agglutinations caractéristiques de la M. I. et de P. TULARENSE — dans deux affections qui réalisent souvent un même tableau d'Adénoréticulo-lymphoïdite aiguë — (les lésions de la tularémie sont plus nécrotiques, en rapport avec les réactions allergiques constatées : BORHOD la classe dans l'allergie granulomateuse tuberculoïde).

— Nous envisagerons seulement le mécanisme de la protéosynthèse des agglutinines.

Leur nature protidique n'est plus à démontrer ; seuls, leur mode de formation et leurs structures nécessitent encore des recherches.

Les biochimistes, à la suite de BREINDL (1937), interprètent ce mode de formation comme une modification de leurs structures. Selon l'aphorisme de BOVIN : « Les protéines globulaires sont mises en forme sur le gabarit offert par la molécule d'antigène ».

Des considérations thermodynamiques (Ecole Russe de Desler et Talmud, 1944) limitent le réarrangement de la « Structure secondaire », support de la spécificité immunologique, à une infime fraction de la macromolécule : c'est la condition du maintien de sa stabilité. Cette disproportion a fait croire très longtemps à l'existence d'un « satellite » : impureté absorbée sur la globuline. L'immunochimie moderne, au contraire, n'apporte que des preuves de la réalité holoprotidique des anticorps (MACHEBŒUF) et l'analyse électrophorétique les rattache, selon leur nature, aux trois types de globulines mais surtout à la fraction γ .

Cependant, toutes ces recherches s'accordent à souligner la dissociation des taux de protides plasmatiques et d'anticorps. Dans le plasma, les anticorps se trouvent à « des

concentrations infimes » (KABAT), alors qu'ils sont détectés facilement par les méthodes sérologiques. Leur absorption par leurs antigènes ne modifie pas les courbes électrophorétiques (GUTMAN, DOLE).

La M. I. ne fait pas exception à la règle, KENNETH-STERLING le démontre en 1949 : l'absorption des agglutinines « B » par les hématies de mouton ne modifie pas la courbe pourtant fortement perturbée chez ses malades, ictériques ou non ; donc, si ces agglutinines sont contenues principalement dans la fraction γ , elles ne participent cependant pas à l'élévation de son taux.

La contradiction évidente peut être levée si on admet, une fois de plus, la coexistence, dans de telles manifestations, de deux processus :

1° La protéosynthèse d'agglutinines caractéristiques en faible quantité et en rapport avec la dysplasie imposée à certains éléments mésenchymateux.

2° La « décharge » de globulines, conditionnée par le premier processus ; elle dépend de la « réactivité du terrain » : métabolisme protéique, foie, tissus lymphoïde, couple hypophyso-surrénalien...

Nous sommes donc conduits à individualiser un « *Syndrome protéique secondaire* », justifié, à la fois, par l'analyse des perturbations humorales dans les différentes formes de la M. I. et par celles de leur substratum histologique.

Nous avons vu déjà que la R. A., elle-même, différencie les agglutinines « B » (précisées encore par des tests supplémentaires de SOHIER et GIRIER) des agglutinines « C » Forssman, éléments physiologiques du sérum humain (taux normal = 1/160 — SOHIER —).

Au cours de l'évolution de la M. I., leurs courbes sont indépendantes, donc, liées à des processus différents :

— « B » est souvent contemporain au début clinique ; elles apparaissent après une latence, coïncidant avec l'incubation généralement admise (1 à 2 semaines dans les expériences d'inoculation) ; elle disparaît, en moyenne, en un ou deux mois.

— « C » s'élèvent parfois exagérément, au décours de la maladie ; une telle élévation est extrêmement fréquente dans un ensemble d'affections qualifiées d'« allergiques » : maladie sérique, BOUILLAUD, OSLER et autres collagénopathies où, justement elle fut d'abord observée.

Dans les mêmes conditions, on rencontre souvent des dissociations des réactions de floculation — déviation du complément de la syphilis ; on a rapporté ainsi des observations suggestives — anciennes, avant DAVIDSOHN — d'adéno-réticulo lymphoïdites aiguës où B.W. et R.A. évoluaient parallèlement (BERNSTEIN, SUDECK).

La multitude des modalités de ces perturbations, dans des affections aussi différentes, constitue à elle seule, la preuve de leur non spécificité ; elles sont manifestement « réactionnelles », secondaires à une foule d'agressions ; leur répétition aboutit aux maladies de l'adaptation (*cf.* formes chroniques).

On peut les intégrer dans le cadre des « Réactivations Biologiques » (MOREL) : la réactivation des agglutinines vaccinales H. de *Salmonella* par des pyrexies non typhoïdiques. OSLER, BRUCELLA (Pr. CROSNIER) en est un des exemples des plus caractéristiques.

Or, BLANC a montré par une observation que la M.I. pouvait agir de la même façon. Si, dans la pratique clinique, cette réactivation a pu faire parler « des méfaits du sérodiagnostic de WIDAL Classique » (MELNOTTE) elle a,

par contre, une valeur théorique considérable. En effet, si on admet :

— d'une part que les globulines anticorps sont d'origine lymphoïde (cf. ci-dessous) ;

— d'autre part — avec OGATA — que ce tissu n'est qu'une spécialisation du tissu de défense Réticulohistiocytaire (cf. Chapitre II), on admettra, sans peine, que ces perturbations protéïques ne sont que des témoins humoraux du syndrome réactionnel secondaire contemporain de l'hyperplasie lympho-para-lymphoïde, décrite dans le chapitre précédent.

Dans les formes typiques classiques, ce syndrome est frustré ou tout au moins banal, « collectif » pour employer l'expression de TZANCK, il n'atteint jamais l'intolérance — les lésions « allergiques » n'existent pas — les perturbations protéïques sont quasi nulles : c'est le tableau de l'adéno réticulo lymphoïdite aiguë bénigne.

*
**

Les techniques de détection de ce syndrome protéïque secondaire sont très nombreuses.

a) l'électrophorèse les objective le mieux — c'est elle qui nous a permis de dissocier les deux processus — mais elle est inutilisable en pratique courante.

b) les « Réactions de labilité plasmatique » sont des variantes modernes et raffinées du Takata. Cette dénomination due à FARVERT montre qu'elles n'extériorisent pas électivement une atteinte hépatique. Elles traduisent un déséquilibre albumine/globuline. Le foie intervient dans la mesure où il n'assure plus une synthèse suffisante des albumines. L'hyperglobulinémie, d'origine lymphoïde, perturbe l'équilibre humoral dans le même sens.

Ces réactions ne constituent pas des tests spécifiques et électifs de l'insuffisance hépatique ; on ne peut affirmer cette insuffisance quand elles sont positives, surtout dans la M. I. où existe précisément une hyperglobulinémie extra-hépatique.

Si les Anglo-Saxons (CARTER, Mac LAGAN, DE MARSCH, ALT, EVANS...) rapportent, avec une fréquence de plus de 90 %, la positivité de telles réactions — T.T.T., Mac LAGAN ; C.C.T., HANGER — dans la M. I., c'est dans des épidémies, c'est-à-dire quand l'agent étiologique, supposé, est exalté, quand il a acquis ce « pouvoir stressant » qui fait justement le grand nombre des malades : il détermine un « syndrome protéïque secondaire » exagéré comme le montre les résultats enregistrés. Il est atténué dans les F.T.C. sporadiques (cf. Observation I).

Ce syndrome est déterminé par la perturbation des différents systèmes de corrélations :

— Humoral : ces réactions témoignent directement de ces perturbations.

— Neuro-végétatif : la contre-épreuve expérimentale de GASTINEL ; négativation du HANGER, du KAHN, d'un lapin syphilitique, par irritation des splanchniques ouvre le champ des possibilités de son action.

— Endocrinien : en particulier le couple hypophyse surrénalien (intégré dans le syndrome d'alarme de SELYE) que DOUGHTERY et WHITE ont montré conditionner la lyse lymphocytaire et la libération des anticorps = hyperglobulinémie.

La thèse anglo-saxonne (origine lymphoïde) ne s'oppose qu'en apparence, aux tenants de celle de l'origine réticulaire des anticorps. Les auteurs scandinaves, avec FAGRAEUS, en particulier, adoptant les méthodes cytochimiques de CAS-

PÉRSSON (*cf.* étude cytologique) montrent, en effet, la liaison de leur protéosynthèse avec la basophilie progressive (Ribonucléoprotéines) du cytoplasme des histiocytes évoluant vers des formes plasmocytaires. C'est dire qu'on retrouve la même opposition dans un problème semblable à celui du chapitre précédent. Ce sont deux aspects complémentaires résolus par la théorie éclectique de GUZMAN (*cf.* Aschenazy).

Elle souligne encore dans les mécanismes de défense (Régulation) la notion de spécialisation des lymphocytes par rapport au S.R.H. d'où ils dérivent (FERRATA). Ils ont hérité d'un capital de globulines-anticorps. Amassé, lors de l'immunisation, par l'hyperplasie réticulaire plasmocytaire, il est stocké dans le noyau et dépensé, sans calcul, lors des « réactions anamnétiques de DOUGHTERY » (on expliquerait ainsi la réactivation des agglutinines vaccinales par les pyrexies). Cette lyse lymphocytaire est évidemment associée au mode banal de défense — hyperplasie du réticulum paralymphoïde — (Quand l'agent stressant est précisément l'antigène qui l'a sensibilisé, l'exagération de ce processus aboutit aux réactions « allergiques » seules étudiées par FAGRAEUS).

La théorie cellulaire de l'immunité résout donc le paradoxe de la théorie humorale : les anticorps sont souvent trop sélectifs pour être efficaces. L'immunité est plutôt un ajustement « adapté » des réponses tissulaires — c'est « un accident heureux de l'allergie » (REILLY), c'est un cas particulier des processus réactionnels ; le « syndrome protéïque secondaire » n'est que son témoin humoral plus ou moins infidèle.

Si les processus immunitaires n'élaborent pas toujours des anticorps, réciproquement, la détection d'agglutinines ne prouve pas leur concomitance.

C'est le cas des agglutinines « B » non Frossman, support du « *syndrome protéique primitif* ». Elles traduisent une déviation de l'anabolisme protidique à mettre en parallèle avec l'histogénèse déviée qui aboutit aux M. A. H.

Nous admettons que ces deux déviations sont deux effets imposés par une même cause : l'agent étiologique (*cf.* étude cytologique).

Une telle hypothèse est justifiée par ce que nous savons.

1° Les mononucléaires atypiques sont à la fois mûrs et hyperbasophiles ; les protéines qu'ils élaborent sont « *secrétées* ».

2° Eléments malades : leur protéosynthèse est probablement perturbée.

3° Si, d'autre part, la sérologie extériorise de telles perturbations cytologiques, c'est que, précisément, ces éléments sont issus d'un système dont la fonction fondamentale est d'élaborer des globulines sériques.

4° La constatation de l'indépendance relative des taux de la R. A. et des G. B. n'est pas un argument à lui opposer : le taux des G. B. résulte de la superposition variable de deux types d'éléments dont un seul participe à la synthèse des agglutinines « B ».

5° La « *survie* » de telles agglutinines étrangères — dernier témoin de la M. I. — à la disparition des M. A. H. semble correspondre au temps nécessaire à leur destruction catabolique : leur taux n'est plus compensé par leur protéosynthèse qui a cessé avec la disparition des M. A. H.

Le mécanisme de la protéosynthèse des agglutinines « B » semble donc bien distinct de celui du « *syndrome protéique secondaire* ».

On peut donc encore différencier deux types de processus :

— le premier est qualifié de spécifique : il lie la protéosynthèse d'agglutinines à la dysplasie de certains éléments (mécanisme explicité par l'étude cytologique) ;

— le deuxième groupe tout un ensemble en rapport avec les réactions « collectives » et « individuelles » de l'organisme.

Une telle conception permet :

A) De ne pas retenir les soi-disants « M. I. authentiques » à sérologie négative (mis à part les cas où la R. A. est pratiquée trop tôt ou trop tard). Ce sont des « Convergences »

— cliniques : adéno-réticulo-lymphoïdites symptomatiques ;

— histo-hématologiques : mononucléaires plasmocytiformes.

Leur analogie a pour limite le nombre des possibilités des réactions de l'organisme.

B) D'interpréter également les sérologies positives, découvertes dans des affections bien différenciées de la M. I., par l'homologie de leurs agents étiologiques qui imposent à l'organisme l'élaboration d'une même agglutinine du groupe « B ».

C'est ce que nous montrerons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE V

ÉTAPE ÉTIOLOGIQUE

Après le fascicule publié par la S. D. N., SOHIER décrit la M. I. dans le cadre du traité des ultra-virus de LEVADITI.

Sans affirmer avec LÉVY que la M. I. est « la première hémopathie humaine d'origine virale connue », nous pouvons admettre que cette étiologie est pour le moins hautement probable.

Cette probabilité s'appuie sur un faisceau d'arguments qu'on peut grouper sous quatre chefs de valeur croissante. Chacun de ces arguments n'a certes pas de valeur absolue mais leur groupement constitue un ensemble digne d'être pris en considération.

I. — ENQUÊTE CLINIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE

a) *La clinique* a peu de valeur dans cette étude :

— Infection n'est pas synonyme d'affection transmissible ; c'est le cas de nombre d'hématoblastoses (HODGKIN, leucoses... CAZAL) et de collagénopathies (OSLER, R.A.A...).

b) *Certaines enquêtes épidémiologiques*, surtout anglo-saxonnes et scandinaves, postulent un facteur transmissi-

ble en dépit de la sporadicité habituelle de l'affection. Nous ne reveindrons pas sur leurs conclusions.

La co-existence d'épidémies caractérisées, prouve de la contagion, donc de la nécessité d'un agent transmissible, avec la multitude de cas sporadiques dont la filiation ne peut être reconnue oblige à admettre celle de maillons intermédiaires : les formes inapparentes.

La réussite de quelques expériences de transmissibilité démontre l'inapparence habituelle de cette affection, chez des sujets non préparés à la recevoir ; chez les autres, l'échec est peut-être dû à la carence des tests utilisables.

Un agent transmissible suppose une porte d'entrée.

Ce serait celle correspondant aux manifestations initiales locales. Le décalage de leur apparition sur les signes infectieux est à rapporter à l'incubation nécessaire à leur extériorisation.

L'exagération « allergique » des lésions banales est la règle au niveau du point d'inoculation et dans son territoire ganglionnaire (DUPERRAT). L'inoculation accidentelle, digitale, d'un des assistants de WISING, a déterminé chez lui une M. I. caractéristique (hématologie, sérologie) : la polyadénopathie s'est développée à partir des ganglions axillaires, territoire lymphatique de la porte d'entrée.

Les descriptions de microchancres dans les formes atypiques à début ganglionnaire inguinal, par leur rareté, constituent la preuve de la fréquence de la porte d'entrée pharyngée et de la réalité du mécanisme invoqué.

c) *Les arguments bactériologiques* sont d'ordre négatifs : ils permettent d'éliminer le rôle de tout agent pathogène transmissible figuré.

Les différentes techniques (hémoculture, prélèvement pharyngé...) ne révèlent en effet que des « microbes de sortie » libérés à l'occasion de cette affection.

Leur diversité est la preuve de leur non spécificité. L'extrême rareté de la surinfection est à rapporter à la conservation du potentiel de défense du S. R. H. Elle n'existe que dans la mesure où la marge de régulation de ce système est débordée.

On peut expliquer ainsi la réalisation d'un tableau clinique d'angine grave analogue à celui rencontré dans des conditions variables, surtout les myéloses aplastiques de DI GUGGLIELMO.

Tous les germes peuvent être mis en cause. C'est en particulier le problème classique, de la M. I. et de la diphtérie où la sérothérapie peut masquer parfois le séro-diagnostic.

Ces exemples rentrent dans le cas des « surcharges » que nous étudions dans le cadre des Formes Typiques Polymorphes.

II. — LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

La diversité de la multitude des méthodes utilisées, preuve de leur non spécificité d'action sur l'agent étiologique a fait dire qu'être bon thérapeute en matière de M. I. c'est savoir faire attendre la guérison spontanée.

On était en effet limité aux seuls traitements du syndrome réactionnel secondaire et des surinfections conditionnées par celui-ci, c'est-à-dire : le *traitement adjuvant* symptomatique des maladies infectieuses qui s'adresse au terrain et à défaut de médicaments susceptibles de renforcer le S. R. H., aux seuls modificateurs des différents systèmes de corrélations :

α) humoral : (sérum salé, bicarbonaté, hyposulfite et calcium) ;

b) endocrinien : en particulier du couple hypophyso-surrénalien (ISAACS) ;

c) neurovégétatif : la gamme de ses effecteurs (traitement anti-irritatif type LABORIT : cf. observation, page 37), mais aussi dans certains cas, la Radiothérapie à doses anti-inflammatoires (GIRAUD, BERT, CAZAL, BERTRAND : pour une très grosse rate) qui n'agit pas sur la cellule caractéristique.

Les anti-infectieux dont l'efficacité dépend du germe en cause. Ils comprennent : les anti-septiques anciens (type Novar), les Bactériostatiques classiques (Sulfamides - Pénicilline - Streptomycine - Tyrothricine).

Ils sont totalement inefficaces quand il n'y a pas de surinfection.

Par contre, les Antibiotiques modernes (Chloromycétine, Auréomycine et peut-être Terramycine) dont l'efficacité, plus constante, semble être indépendante de cette surinfection, peuvent être considérés comme actifs contre l'agent étiologique.

Ces deux groupes d'antibiotiques se différencient par la seule action du second sur les RICKETTSIA et les MIYAGAWELLA.

Cette action n'étant évidemment pas limitative (action sur les Salmonella en particulier) cet argument n'a pas de valeur absolue mais sa validité est consolidée par son intégration dans le faisceau des autres preuves.

Les Bactériostatiques ont les inhibiteurs des enzymes contrôlant le métabolisme nucléoprotéique (WOODS, SCHOPFER, THOMAS, MACHEBOEUF).

Ils agissent à des niveaux différents des chaînes métaboliques dont les maillons sont de nature et en nombre variables, fonction du germe en cause.

Dans tous les cas, cette action est en rapport étroit avec l'organisation nucléoprotidique de l'élément, donc avec son système génétique.

De l'analogie des efficacités de ce groupe d'antibiotiques sur la M. I. et d'autres maladies à virus, on peut déduire, en l'absence d'agent figuré, l'homologie et la similitude de leurs agents étiologiques. Hypothèse fragile, mais dont la valeur est consolidée par l'ensemble des autres arguments.

III. — REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE

Les seules certitudes acquises actuellement au sujet de l'agent étiologique sont :

- il n'est pas figuré ;
- il est filtrant.

Or, l'hypothèse d'un virus est par définition celle d'un parasitisme obligatoire. A défaut d'une culture sur tissus vivant qui résoudrait le problème d'une façon formelle, la preuve pastorienne est apportée par la transmission expérimentale de l'affection au singe et à l'homme, réalisée en particulier par WISING et par SOHIER auquel il suffit de se rapporter.

Le contrôle hématologique et surtout sérologique permet d'affirmer à la fois la transmissibilité et l'existence de formes inapparentes postulées par l'enquête épidémiologique.

IV. — L'ÉTUDE CYTOLOGIQUE

C'est la dernière étape actuelle.

Elle est ébauchée par WISING, de l'Ecole Suédoise de Biologie cellulaire de CASPERSSON, dont il utilise les techniques (microphotographie en ultra-violet).

Il décrit dans les M. A. H. :

- 1° Des inclusions ribonucléïques intracytoplasmiques ;
- 2° Une membrane nucléaire très épaissie ;
- 3° Des malformations nucléolaires.

Ces inclusions ribonucléïques sont à mettre en rapport avec ce que nous avons sur la probabilité de l'étiologie virale de M. I. ; elles extériorisent ce virus sans toutefois démontrer sa réalité d'une façon certaine car non encore isolé et non cultivé.

Elles contribuent à la basophilie du cytoplasme (BRACHET).

Les virus peuvent être considérés comme des « pseudoplasmagènes » (DARLINGTON) qui intégrés dans le cytoplasme en raison de leur ressemblance avec les plasmagènes normaux (« gènes du cytoplasme ») faussent « l'hérédité cytoplasmique, agent de la différenciation cellulaire » (L'HÉRI-TIER).

Ils modifient l'« induction » des cellules hôtes entraînant leur dysplasie hyperplasiant : elles ébauchent une structure plasmocytaire (Asynchronisme nucléoplasmatique de BESSIS). Celle-ci est corrolaire d'une protéosynthèse déviée d'agglutinines « B ».

En effet, cette synthèse est liée au système nucléoprotéique (CASPERSSON, BRACHET) dont l'examen cytologique nous montre sa perturbation et en particulier celle de l'appareil de contrôle, les nucléoles.

L'épaississement de la membrane nucléaire est peut-être à mettre en rapport avec cette synthèse de globulines que CASPERSSON a justement montré s'effectuer à ce niveau.

Une telle conception résoud simultanément, en les conciliant, les deux hypothèses soulevées par les auteurs au sujet de ces agglutinines (PAUL, SOHIER).

- Elles sont élaborées par les cellules anormales ;
- Elles sont du groupe « B », communes à nombreux éléments organiques.

L'« endoantigène » de LE BOURDELLES et SEDAILLAN est un virus exogène.

La contrainte qui est imposée à la cellule hôte et qui aboutit à l'élaboration de cette agglutinine est fonction de la nature du « germe » engréné dans le mécanisme de la protéosynthèse.

La « structure » de cette globuline (*cf.* Sérologie) traduit l'empreinte de celle du virus en cause fonctionnant comme antigène.

Or, il est vraisemblable que des « virus » ayant subi parallèlement une même « évolution physiologique régressive » (LWOFF) ont pu conserver une même fraction de la « mosaïque d'antigènes » (M. NICOLLE) expression d'un fond génétique commun (BOIVIN, DELAUNAY) : celui de l'élément-souche d'organisation plus élevée (bactéries, Rickettsia).

On expliquerait ainsi la découverte de R. A. positives dans des affections bien différenciées de la M. I. mais qui justement sont déterminées par des parasites semblables : c'est le cas par exemple de certaines pneumonies à virus, de l'hépatite épidémique (de VITA), du trachome (PAGÈS), etc...

En aucune façon ce ne peut être une preuve de l'identité de leur agent étiologique mais seulement l'indice de leur similitude, la traduction de leur parenté génétique.

Mais seul l'isolement du virus causal de la M. I. pourra résoudre ce problème d'une façon certaine.

CHAPITRE VI

LES FORMES TYPIQUES POLYMORPHES

Elles constituent les transitions « évolutives » entre les formes typiques classiques et les formes atypiques pures.

Elles sont caractérisées par la coexistence

- des signes cardinaux classiques ;
- d'une surcharge protéiforme de signes variables dans leur nature et leur groupement.

Vouloir établir un inventaire détaillé de ces formes équivaldrait à recenser toutes les observations qui s'écartent du schéma idéal par une expression outrée ou insuffisante des signes cardinaux ou par la réactivation de manifestations qui dépendent de l'histoire individuelle de l'organisme.

La sagacité du clinicien, mieux que tout essai de classification, obligatoirement incomplet, permettra de démêler dans cet écheveau le fil directeur qui conduit au diagnostic.

Ce diagnostic consiste à dégager le syndrome spécifique des accidents contingents qui apparaissent au cours ou au décours de l'évolution, et l'erreur est parfois facile quand le masque défigure les signes cardinaux :

Surinfection conditionnée par le débordement des défenses ;

Syndrome non spécifique lui-même.

Nous rapporterons deux observations caractéristiques.

OBSERVATION N° 2

Mlle S..., 21 ans, fille de Garde, est admise le 9-5-50 aux « Contagieux » pour angine pultacée suspecte datant déjà de quelques jours, mais dont les signes se sont accentués : 39°, céphalées, pâleur, asthénie, dysphagie importante, dysphonie et dyspnée légère.

Enduit adhérent diphtéroïde sur les deux amygdales.

Adénopathies satellites mais aussi « éruptives » généralisées avec une rate palpable (deux travers de doigts).

On met cependant en œuvre un traitement : sérothérapie, pénicilline, strychnine avant le résultat de l'examen bactériologique du prélèvement pharyngé : négatif.

R.A.S. dans les urines.

N.F.	G.R. 2.820.000	P.N. 40	L. : 21
	G.B. 8.400	P.E. 0	M. : 29

R.A.	A. 2 2 2 2 2 2 2 2 1.	
	B. 2 1 0 0 0 0 0 0 0	très positive.
	C. 2 2 2 2 2 2 2 2 1.	

C'est une forme pseudodiphtérique de la M.I. En effet, ce diagnostic est confirmé par :

— L'évolution : le 15-5-50 la fièvre est tombée, la gorge détergée, il ne persiste qu'une asthénie marquée qu'on se propose de traiter par les extraits de foie, et vitamines C et B.

— La formule blanche qui montre la lymphocytose classique du décours (63 %) mais cependant leucopénie à 6.000.

Mais le 24-5, alors qu'on envisageait une convalescence prochaine, apparition :

- 1° d'un placard purpurique sur la face interne des malléoles,
- 2° d'albumine dans les urines.

Il n'y a pas de streptocoque hémolytique sur les amygdales.

La formule blanche tend à se normaliser mais pour un taux de leucocytes supérieur (10.000)

Lacet : + T.S. : 3' T.C. : 5'

Rétraction incomplète du caillot — Plaquettes 286.000.

En dépit du traitement institué (vitamines C, P, K) l'éruption pétéchiale s'étend aux deux membres inférieurs, accompagnée de

douleurs articulaires et musculaires, et d'un état subfébrile à 37°5 constant qui dure le temps de la régression qui est assez pénible. Il n'y a plus d'albuminurie.

En résumé : M. I. typique, mais surchargée de deux types de symptômes :

1° au cours : syndrome pharyngé pseudodiphtérique qui motive la sérothérapie ;

2° au décours : ébauche de purpura rhumatoïde avec albuminurie transitoire. Le rôle causal de la M. I. dans cette éruption n'est évidemment pas démontré en raison de la sérothérapie pratiquée. Cependant, il faut noter que celle-ci n'a pas élevé le taux des agglutinines Forssman « C » dans une seconde R.A. pratiquée ultérieurement.

Le problème est analogue à celui soulevé par DEMANCHE dans sa description d'une forme hémorragique de la M. I. (il y avait eu absorption de sulfamides).

Il faut adopter une solution éclectique : l'agression sérique a exagéré un processus réactionnel dermique qui, peut-être serait resté latent ou seulement exsudatif sans érythrodiapédèse comme dans l'observation suivante.

OBSERVATION N° 3 (Résumée)

Garde de 26 ans (B...), a passé colonial (amibiase, paludisme) qui présente en septembre 1950 une M. I. cliniquement typique. (Signes généraux puis cardinaux, locaux, angine érythémateuse.)

— *Confirmation hématologique* :

G.R. : 4.640.000	P.N. 21,5	L. 62,5
G.B. : 19.400	P.E. 0,5	M. 16

Amendement très net des signes.

— *Confirmation sérologique le 9-9-50* :

R.A. positive	A 2 2 2 2 1 1 0 0 0 0
	B 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
	C 2 2 2 2 1 1 0 0 0 0

Le même jour apparition d'un exanthème morbilliforme sur le

thorax et les membres supérieurs, alors que la seule thérapeutique, pénicilline, avait été mise en œuvre.

Essai de traitement « anti-irritatif » (type LABORIT) avec :
Phénergan + Calcium + Vitamine C

L'éruption s'évanouit en quelques jours, mais un examen hémalogique ultérieur montre une éosinophilie très importante — exagération du phénomène normal de la convalescence — accompagnée d'une anémie et neutropénie assez marquée, témoin d'une sidération des tissus myéloïdes :

G.R. 3.748.000	P.N. 23	L. 55
G.B. 6.600	P.E. 16	M. 6

Le 30-9-50, la R.A. est négative.

Il est sans doute inutile d'insister sur la pathogénie de telles manifestations : tous s'accordent sur le concept « Syndrome secondaire » que la dermatologie, grâce à la visibilité des lésions et la possibilité de leur biopsie, a hautement contribué à élaborer.

Elle est déjà justifiée par la fréquence de ces « exanthèmes » dans les épidémies (WALKER) caractérisées précisément par l'exaltation du « pouvoir stressant » du virus.

Si le type morbilliforme — maculeux — est le plus souvent rencontré, tous les autres éléments ont pu être décrits montrant l'intrication des deux tendances de la réaction inflammatoire banale déterminée.

— Exsudative : érythème et exsudème de l'urticaire, des taches rosées, et l'érythème noueux (WORMS) allant jusqu'au raptus capillaire purpuriforme (NEIMANN, ROUSSEL et une de nos observations) ;

— Productive : papule lichenoïde (CELICE, GROSSIORD, LAFOURCADE).

C'est une réaction inflammatoire non spécifique du derme qui n'aboutit jamais ni au granulome, ni à une nécrose

quelconque de l'allergie caractérisée qui est toujours faible dans la M. I. (WISING). Mais dans le cas des purpuras l'action inflammatoire « irritative » du S.N.V. (LANGERON) est peut-être sensibilisée par l'atteinte de la lignée thrombocytaire liée à l'hypersplénie qui peut être réalisée par la splénomégalie de la M. I. elle-même. (Dans le cas de l'observation II, il semblerait exister une ébauche de « Thrombasthénie » c'est-à-dire coagulation, saignement, plaquettes normaux mais fragilité capillaire et légère irrétractilité du caillot).

Le problème diagnostique est entièrement fonction :

- de la modalité du groupement séméiologique ;
- du moment évolutif où apparaissent ces manifestations.

Dans le cas des manifestations cutanées que nous avons pris comme exemple, on peut citer parmi tant d'autres :

- la différenciation diagnostic et nosologique de la M. I. et de la Rubéole (micropolyadénopathie, exanthème et mononucléaires à tendance plasmocytaire ou plasmocytes vrais) ;

- une roséole syphilitique avec ses ganglions « éruptifs » (les réactions du « B.W. » sont souvent dissociées) ;

- le typhus exanthématique quand les signes généraux sont très intenses ;

- l'origine toxique d'une hépatite dans les formes à manifestations hépato-biliaires ;

Etc...

(CACHIN énumère une série de problèmes analogues à propos de celles-ci.)

Il est donc possible de reconstruire *a priori* tous les modes de groupement : nous ne retiendrons que ceux qui, justement par leurs aspects paradoxaux, en modifiant l'évolution, illustrent la notion de syndrome non spécifique dans cette adénoréticulo-lymphoïdite aiguë bénigne, c'est-à-dire

- les formes chroniques,
- les formes malignes.

Les formes chroniques sont caractérisées par la durée exagérée du syndrome secondaire bénin plus ou moins esquissé.

ISAACS, qui a bien individualisé ces formes, insiste surtout sur la perturbation endocrinienne : insuffisance du couple hypophyso-surrénalien, expliquant une asthénie disproportionnée et interminable, le maintien de l'amaigrissement, une hypoglycémie et une hypotension.

Mode de début d'un processus inflammatoire banal, l'hyperplasie réticulaire et la prolifération lymphocytaire que nous avons vu être de nature réactionnelle peut s'exagérer et à la limite, se transformer en lymphoblastome et en fibrose.

La M. I. serait, parmi d'autres facteurs stresants, à l'origine de nombres de maladies du mésenchyme et de collagénopathies très polymorphes dans leurs localisations : adénopathies chroniques essentielles, maladies de BANTI cirrhose hépatique (BICKEL) et même maladie de HANOT.

Les formes malignes sont caractérisées par l'intensité « caricaturale » du syndrome secondaire : le Syndrome Malin.

Son individualisation au sein même des manifestations propres à l'infection, a été en raison directe de son exagération (HUTINEL, MARQUEZY et LADET). Les dermato-vénéro-

logistes qui bénéficiaient à la fois d'une thérapeutique arsenicale agressive, et d'une possibilité d'étude des lésions dermatologiques créées, dans un champ d'essai aussi vaste que la syphilis, ont su parfaitement le « purifier » en décrivant les accidents médiats de la chimiothérapie.

Le mécanisme physiopathologique de ses manifestations est sous-tendu essentiellement par ce qu'on dénomme après REILLY le syndrome d'irritation généralisé ou focalisé — TARDIEU . Il s'interpréterait facilement par la libération anarchique des trois types de médiateurs du Système neuro-végétatif (adrénaline, acétylcholine, histamine) : leur excès déborde les possibilités de la régulation enzymatique de leur taux contrôlé par le S. R. H. (LABORIT).

Une thérapeutique orientée sur cette conception a déjà fait ses preuves (Essai dans l'observation n° III).

Les lésions bien connues de ce syndrome malin (hypérémie généralisée, suffusions hémorragiques des muqueuses digestives, tuméfaction lymphoïde avec hyperplasie réticulaire) sont précisément celles qu'on trouve décrites dans le cas de M. I. mortelles.

C'est le cas en particulier de l'observation de SCHORNAGEL, gros foie, grosse rate, tuméfaction de la muqueuse du grêle et pétéchies de la muqueuse gastrique.

Dans celles de LEMIERRE, MORIN, ALISON, si la tuméfaction outrancière des amygdales palatines entraînait une suffocation motivant une trachéotomie d'urgence, les auteurs notaient aussi une participation nerveuse centrale à cette dyspnée.

C'est qu'en effet le S. N. central possède une sensibilité exquise pour « le processus vasculaire » déclenché. Il conditionne les manifestations « encéphalitiques » du syndrome (ALAJOUANINE). Si elles ne sont pas toutes mortelles, elles expriment toujours son intensité (cf. *infra*).

Les ruptures spontanées de la rate — en fréquence après le paludisme et avant la typhoïde, d'après SMITH et CUSTER — témoignent, de même, des phénomènes congestifs excessifs et brutaux en rapport avec ce syndrome d'irritation.

Remarque : Parler surtout du syndrome d'irritation neuro-végétative n'est pas ignorer le syndrome d'adaptation endocrinien : dans le cas des formes malignes il faudrait envisager — en opposition avec les formes chroniques — l'hyperfonctionnement plus ou moins dévié du couple hypophyso-surrénalien.

CHAPITRE VII

LES FORMES ATYPIQUES PURES

L'étude des Formes Atypiques Pures de la M. I. autorise à insérer les diverses manifestations de cette affection dans le cadre de la pathologie générale.

En effet, pour leur description toujours détaillée et bien précisée, en raison même de leur rareté, elles constituent des « expériences toutes préparées » qui extériorisent à grands traits les déductions tirées de l'analyse des nuances des Formes Typiques.

Nous ne nous proposons pas de rapporter tout ce qui a pu être publié sur ce sujet : quelques observations caractéristiques mais placées dans un schéma d'ensemble, mieux que tout inventaire consolident le faisceau d'arguments que cet ensemble constitue.

Nous devons donc tenter, tout d'abord, d'établir une classification qui doit à la fois sacrifier à la cohérence (classification naturelle) et à la commodité (« condensé de l'expérience »).

ESSAI DE CLASSIFICATION DES FORMES ATYPIQUES PURES

Les Formes Typiques Polymorphes étant décrites comme des modalités évolutives des Formes Typiques Classiques, les Formes Atypiques Pures seront considérées sous leur aspect de variétés de localisations.

Une classification topographique est donc justifiée. Elle sera basée sur les conclusions tirées de l'analyse précédente.

— Les lésions histologiques de la M. I. sont systématisées.

— Elles correspondent aux territoires lymphoparalymphoïdes d'OGATA.

— Ces territoires sont constitués par les manchons mésenchymateux péri-capillaires.

L'ordre de description des différentes localisations sera donc celui de ces différents territoires centrés sur la circulation sanguine.

Nous adopterons le schéma circulatoire de CHAUVOIS par opposition à celui de HARVEY. Basée sur la morphologie et la physiologie comparées, son utilisation a déjà fait la preuve de sa fécondité en pathologie (LAUBRY et TZANCK).

Les signes focaux sont des éléments fondamentaux du diagnostic. Isolés et très marqués, ils sont à l'origine des erreurs de ce diagnostic dans le cas des M. I. atypiques. On procède souvent à leur recherche par stades successifs.

1. LA RATE.

Détection systématique de son hypertrophie dans les états fébriles : Organe Réticulolymphoïde par excellence, signe cardinal des formes typiques.

2. LES TROUBLES DIGESTIFS.

Toujours plus ou moins marqués dans ces états, ils n'ont aucun masque spécial.

Rate et Tube digestif sont tous deux drainés par le système porte : c'est le point de départ du schéma de CHAUVOIS.

3. LE FOIE.

Troisième organe abdominal : son exploration clinique est contemporaine des deux autres.

Il contrôle le drainage abdominal.

4. L'APPAREIL PLEUROPULMONAIRE.

Classique et fréquent responsable de nombreux syndromes infectieux

— le cœur droit le branche en série sur la circulation de « Retour » ;

— la circulation d'« Aller » irrigue le mésenchyme associé aux organes dérivés de l'ectoblaste, c'est-à-dire :

5. LE SYSTÈME NERVEUX.

6. LES TÉGUMENTS ET LES MUQUEUSES.

Ces éléments constituent autant de têtes de chapitres consacrés à la description de Formes Atypiques Pures.

CHAPITRE VIII

FORMES SPLÉNIQUES

La rate a une structure vasculaire mixte. C'est à la fois « un ganglion inondé de sang » et la « forteresse du S.R.H. ». Elle participe intensément aux deux syndromes spécifique et non spécifique, ce qui exagère en général ses réactions inflammatoires souvent en rapport avec la sévérité du tableau infectieux.

Toutes les modalités de début et d'évolution de ce tableau ont pu être décrites, basées surtout sur la courbe de température.

Parmi les *formes à début progressif*, la forme pseudo-typhoïde est une des plus intéressantes car

— elle est assez fréquente en pratique (Typhomononuclease de Tidy);

— elle extériorise un « syndrome d'irritation généralisé » que REILLY a précisément individualisé à propos de la fièvre typhoïde, il constitue un des mécanismes physiopathologiques du syndrome réactionnel.

Sauf dans les cas où la polyadénopathie apparaît secondairement (Ex. : cas de SOHIER, de BOLZINGER), le « diagnostic de la M.I. ne peut être qu'un diagnostic d'exception » (Pr. CROSNIER), les recherches de SALMONELLA, BRU-

CELLA, PLASMODIUM, etc... étant infiniment plus justifiées qu'une R. A. ; de plus, il est souvent compliqué par la réactivité d'agglutinines vaccinales (*cf.* Sérologie).

Après celles de LAYANI (thèse de Lévy), de BLANC, de WORMS, nous rapporterons l'observation d'une malade du Pr. CROSNIER :

OBSERVATION N° 4

Mme D..., âgée de 48 ans, entre dans le service des maladies infectieuses du Val-de-Grâce le 19 janvier 1950, pour syndrome fébrile persistant, dont le début peut être fixé à une semaine environ.

Rien n'est à relever dans ses antécédents (si ce n'est, pour mémoire, une M.I. chez l'un de ses fils en 1949).

A l'entrée : Température 39°9, asthénie marquée, céphalées discrètes, insomnies, pas de tufos, aucun trouble digestif.

La température a persisté, oscillant entre 38° et 39° depuis huit jours environ.

A l'examen : Langue saburrale ; pharynx érythémateux, sans ulcération ; météorisme abdominal ; pas d'hépatomégalie, mais :

Splénomégalie nette, dépassant de trois travers de doigts le rebord inférieur des fausses côtes.

Aucune atteinte ganglionnaire.

Par ailleurs, appareil cardio-vasculaire sensiblement normal.

Pouls : 80 ; T.A. = 14/3.

Poumons sans anomalie auscultatoire.

Contrôle scopique et graphique négatifs.

Système nerveux sensiblement normal.

Il s'agit donc d'un état fébrile persistant, s'accompagnant d'une splénomégalie.

Les tests pratiqués sont orientés vers une salmonellose probable :

Hémoculture : négative. Coproculture : négative. Séro-diagnostic : aucune agglutination O, H.

De plus : intra-dermo-réaction à la mélitine : négative. Séro-diagnostic de WRIGHT : négatif. Splénocontraction pour recherche d'hématozoaires : négative.

La numération et la formule sanguines donnent les résultats suivants :

G.R. 3.222.000

G.B. 6.000

P.N. 17 %

P.E. 0

L.L. 14

Cellules de la série histiomonocytaire 69 %.

La R.A. est fortement *positive*.

A. 3 3 2 2 2 2 2 2 2

B. 1 1 1 0 0 0 0 0 0

C. 3 3 2 2 2 2 2 2 1

En résumé, splénomégalie infectieuse que la formule leucocytaire et la R.A. permettent de rattacher à la M. I.

Quand le *début est brutal*, le diagnostic porté est fonction des conditions épidémiologiques (saisons, antécédents) grippe, septicémie, paludisme.

Les accès pseudopalustres sont remarquables car ils traduisent la réactivité quasi-allergique du sujet qui subit la M. I.

Une observation caractéristique due à l'obligeance du Pr. COUMEL illustre cette notion.

OBSERVATION N° 5

Lieutenant B..., pilote de 33 ans.

Nombreux séjours coloniaux : Paludisme et Amibiase.

En décembre 1949, lors d'une visite de P.N., on décèle une hernie inguinale bilatérale incompatible avec le vol.

Hospitalisé en « 1^{re} chirurgie » (Pr. BORON) du Val-de-Grâce pour cure chirurgicale.

Bilan préopératoire : Obésité légère, le foie déborde de deux travers de doigt (Colonial).

Cure chirurgicale ; traitement post-opératoire par Anthéma (sérum de cheval) 9 jours après l'intervention : énanthème pharyngé, température 39° — Douleurs poly-articulaires.

Diagnostic : R.A.A. post-sérothérapique.

Traitement salicylé : guérison.

En juillet 50, seconde visite de P.N. :

Récidive de hernie inguinale bilatérale (insuffisance musculaire pariétale).

On décide une seconde cure chirurgicale pour le 19-10-50. Le matin du jour proposé pour l'intervention, accès fébrile brutal à 40° — du type palustre. Un incident interdit la lecture du frottis sanguin.

En raison des antécédents et de l'aspect clinique, le malade est mis au traitement quinine, nivaquine.

Accès quotidiens en dépit de la thérapeutique (à 38) la paludrine étant substituée à la quinine.

L'hypochondre gauche devient douloureux et la *rate percutable*.

Recrudescence fébrile à 40° au neuvième jour de l'affection.

Le malade est évacué en « 1^{re} médecine » (Pr. COUMEL).

Asthénie : l'état général est conservé.

Anorexie sans troubles du transit digestif.

Rate percutable, douloureuse.

Ni angine, ni adénopathies, ni signes pleuro-pulmonaire ni cardio-vasculaire — T.A. 11/6.

Hémoculture — urines : R.A.S.

On prescrit en dehors du traitement adjuvant banal, deux millions U.O. pénicilline par jour (la nivaquine est poursuivie).

Une formule blanche le 28-10-50 montre une leucopénie légère à 5.200 avec forte proportion de monocytes :

P.N. = 55 L. = 21

P.E. = 1 M. = 23

La température descend en lysis.

R.A. demandée le 31-10-50 est positive.

A. 3 3 3 2 2 2 2 1 0 0

B. 3 2 2 1 0 0 0 0 0 0

C. 3 2 2 1 0 0 0 0 0 0

Elle montre en outre l'élévation du taux d'agglutinines Forssman peut être en rapport avec la maladie sérique antérieure et le terrain réactionnel du sujet.

(Résultat confirmé par une seconde R.A. le 8-11-50.)

Le 2-11-50 la leucopénie s'est exagérée (3.800) mais la formule normalisée ; on suspend l'apénicillathérapie — le lendemain rechute fébrile à 40° qui dure 24 heures (neuf jours après le début du traitement pénicillé).

Le malade asthénique, bénéficie d'une convalescence de vingt-neuf jours. Il est revu en chirurgie en décembre 1950 — le bilan post-opératoire est négatif ; il n'a pas été pratiqué une nouvelle R. A.

En résumé, M. I. atypique à la forme splénique, pseudo-palustre, chez un ancien paludéen dont la « réactivité » s'était antérieurement manifestée par un « Bouillaud post sérique ».

Cette réactivité est peut-être à rapprocher de son « amibiase chronique » dont on connaît le rôle « sensibilisant » aux différentes agressions.

Une observation analogue est rapportée par LÉVY dans sa thèse (LAYANI, LEMIERRE, TZANCK) un « vieux colitique chronique » est brutalement pris d'une diarrhée profuse avec météorisme abdominal et céphalée.

Un gros foie est la seule hypertrophie « lymphoïde ».

Au dixième jour intolérance à l'antipyrine : urticaire.

Quelques jours après, une nouvelle intolérance aux extraits hépatiques : purpura.

Le diagnostic de M. I., soupçonné sur la formule (TZANCK) est affirmé sur la R.A. (DEMANCHE).

Forte eosinophilie au décours — rechute au quarantième jour.

L'importance de tels antécédents est à interpréter par celle des colites chroniques comme facteurs stressants. C'est ce que justifie l'étude récente de Serge BONFILS sur l'irritation intestinale ; il montre un ensemble de lésions endocriniennes identiques à celles de tous les « syndromes d'adaptation » ; élève de LAMBLING, il insiste aussi sur les perturbations métaboliques entraînées : glucides, calcium.

Si on ajoute que les lésions de la muqueuse ont pour corrolaire celles de leurs riches plexus nerveux, intra-

muraux (endosympathoses de May), on admettra sans peine la perturbation de l'ensemble des systèmes de corrélations contrôlant la « réactivité ».

Au syndrome réactionnel banal, « collectif » des formes typiques classiques, s'est substitué un syndrome réactionnel, individuel, qui conditionne l'existence de ces formes atypiques.

CHAPITRE IX

FORMES HÉPATO-BILIAIRES

Les manifestations hépato-biliaires de la M. I. ne sont plus à décrire, surtout, depuis l'excellente mise au point de CACHIN (1949). Il faut seulement insister sur la constance des lésions mésenchymateuses détectées par ponction-biopsie (VON BEECK, BERTRAND) mêmes dans les formes typiques.

Ce sont ces lésions qui dissocient au mieux les deux processus histogénétiques : en effet,

1° Le parenchyme épithélial est intact (à part quelques rares cellules en mitose) en particulier, la nécrose centrolobulaire de l'hépatite épidémique n'existe pas.

2° Les capillaires radiés (sinusoïdes), paramyéloïdes, exclusivement constitués de cellules de KUPFER tuméfiées, extériorisent, à l'état pur, la réaction réticulo-histiocytaire (hépatite « séreuse » d'Eppinger).

3° Le reste du mésenchyme et surtout les espaces-portes-paralymphoïdes selon OGATA — montre « un aspect pseudo-leucosique » où coexistent toujours :

- une hyperplasie réticulaire banale ;
- la dysplasie hyperplasiant de « lymphocytes souvent immatures et plasmocytiformes » (BERTRAND).

C'est cette répatite mésentymateuse qui semble conditionner, en grande partie, la physio-pathologie des manifestations biologiques et cliniques hépato-biliaires de la M.I.

1. L'ictère est un cas particulièrement suggestif mais non le plus fréquent (6 % d'après CACHIN).

La forme hépatique déterminerait la forme biliaire et si on admet, avec Caroli, l'obstruction mécanique des capillicules au niveau de leur collet (pièce intermédiaire de HERING), la prolifération mésentymateuse peut en rendre compte.

Cette cholostase introlobulaire est indiscernable de celle réalisée par une compression de la voie biliaire principale (NOËL).

Le problème de l'adénolymphoïdite juxtacholédocienne en serait ainsi clarifié.

2. *L'insuffisance hépatique* est une conséquence plus indirecte de cette hépatite mésentymateuse.

La cellule hépatique n'est en effet, comme nous l'avons déjà vu (*cf.* Sérologie), que le carrefour de tous les métabolisme, ce que montrent en particulier :

a) les réactions de labilité plasmatique (*cf.* Sérologie) : elles ne sont en aucune façon spécifiques de l'atteinte de cette cellule ;

b) les tests de réactivation de cette insuffisance (MOREL) et parmi elles les « épreuves de traversée hépatique » de Guy ALBOR (eau, galactose, acide hippurique) et colorants (Sulfobromophthaleïne) : ils dépendent de l'ingestion et de l'élimination.

Les manifestations cliniques de ces formes pures sont exclusivement variables dans leur intensité. Leur évolution est semblable à celles des différentes modalités de l'hépatite

épidémique (H. E.) sans toutefois jamais présenter de formes graves ! (CACHIN).

Mais, de toute façon, on ne peut conclure à l'identité des deux affections, car si l'« ictère infectieux bénin » est la forme typique, classique, la plus fréquente de l'H. E., par contre, il ne représente qu'un cas particulier, atypique de la M. I.

La forme cirrhotique ascitique, mais résersible, décrite par BICKEL au décours d'une forme typique est la meilleure preuve, clinique de la réalité de cette hépatite mésenchymateuse et de l'atteinte fonctionnelle secondaire de la cellule épithéliale (Hepatose).

CHAPITRE X

FORMES PULMONAIRES

Des adénopathies médiastinales certaines, analogues à celles rencontrées à la périphérie, ont été détectées par la radiologie chez des sujets à cuti-réaction tuberculinique négative, atteints de M. I. Mais elles ne peuvent, à elles seules, permettre l'interprétation du polymorphisme radio-clinique des manifestations pulmonaires de cette affection ; il faut l'intégrer dans les syndromes pneumolymphocytaires de J. BERNARD.

Par contre, la systématisation d'OGATA, appliquée au « mésenchyme alvéolaire » de POLICARD, peut servir de base à cet essai.

Le poumon est un immense réseau capillaire, à endothélium continu, mais dont les manchons paralymphoïdes ont leurs fissures béantes, dilatées par l'air des alvéoles qu'elles constituent ; « le système alvéolaire est sec » (POLICARD) : l'air a chassé le « liquide extra cellulaire », les réticulo-histiocytes sont les cellules du revêtement alvéolaire.

Les gaines conjonctives des bronchioles aérant ces alvéoles sont communes aux artérioles qui les irriguent. Elles possèdent aussi, en dehors d'un réseau lymphatique qui les drainent vers les ganglions hilaires, un important capital de réthothélium paralymphoïde typique, c'est-à-dire « humide » (POLICARD).

« Les amas d'histiocytes apparaissant sous l'aspect lymphocytaire » sont le résultat de la métaplasie lymphoïde de ce réticulum : elle aboutit parfois à de véritables « follicules clos » sous la muqueuse bronchique.

La M. I. est une des multiples causes (virus, pneumoconioses) déterminant cette « lymphoïdite aiguë pulmonaire bénigne » de Julien MARIE ; elle constitue le substrat du syndrome de J. BERNARD.

Ces lésions, où on pourrait sans doute retrouver les deux processus envisagés, sont latentes en elles-mêmes ; mais la particularité de leur topographie semble pouvoir conditionner des perturbations physiopathologiques à traductions radio-cliniques possibles.

En effet, elles sont localisées dans le territoire de la gaine broncho-vasculaire, c'est-à-dire dans la paroi du pédicule qui ventile, irrigue et innerve un certain territoire alvéolaire. Or, du foyer de lymphoïdite, le processus inflammatoire réactionnel peut s'étendre à la fois :

1° localement, à la muqueuse sous-jacente déterminant ainsi une « bronchite circonscrite » qui va contribuer à réduire la ventilation de ce territoire alvéolaire.

2° à distance, à ce territoire lui-même, mais indirectement par la perturbation du système neuro-vasculaire qui est « irrité » localement par la « pédiculite ».

Ce processus inflammatoire est banal. La généralité de son intensité et de sa brutalité l'a fait considérer à tort comme allergique ; l'alvéolite déterminée n'en a aucun des caractères : il faudrait plutôt les rapporter au « vide » des alvéoles péricapillaires ; le plasma interstitiel ne s'oppose pas à l'exsudation du plasma sanguin.

La régression est contemporaine de la résorption de l'alvéolite : c'est une lésion labile.

Une telle conception, inspirée de MOUNIER-KÜHN permettrait de résoudre les problèmes :

de l'indépendance relative des modifications du calibre de la lumière des bronches et de la ventilation de leur territoire ; ce sont deux conséquences d'une même cause ;

— du paradoxe de l'«atélectasie non rétractile» : le «manque d'air» est compensé par l'œdème pulmonaire.

On pourrait ainsi expliquer les masques variés que prennent les manifestations pulmonaires de la M. I. par les différentes modalités :

a) de la réactivité des divers champs pulmonaires ;

b) de l'extension et de la localisation des foyers de lymphoïdite péribronchique.

Nous pouvons citer par exemple :

— Généralisation à tout l'appareil péribronchique dans le cas des toux spasmodiques analogues à la coqueluche ;

— Dissémination en petits foyers séparés dans le cas de formes granuliques (BOQUIEN) ;

— «Concentration» lobaire dans les formes pneumoniques (KRESTEIN) ;

— Sous corticales : elles retentissent sur la plèvre (OTTO) ;

— Les formes bronchopneumoniques et atélectasiques (GOODRING) ; elles font surtout partie des «fausses bronchopneumonies» d'irritation, excessivement labiles, dont parle LEVESQUE, à propos du syndrome neuro-toxique, souvent mortel, du nourrisson : c'est le cas de l'observation de FEER.

Une forme pulmonaire pure de M. I. a été isolée par le Pr. DUBROUX et TABUSSE sous la forme d'«infiltrat labile».

CHAPITRE XI

FORMES NEUROLOGIQUES

La « nutrition » du tissu nerveux, ectoblastique, est évidemment assurée par le système vasculaire mais aussi par le liquide Céphalo-Rachidien.

Celui-ci n'est qu'une spécialisation des liquides lympho-interstitiels ; la barrière hémoméningée est une différenciation locale de la barrière hémotissulaire, constituée par les adventices capillaires (CAZAL) ; mais dans ce cas, le contrôle de ce « Transsudat » est réservé à des formations spéciales qui dérivent de ces adventices (plexus choroïdes, granulations de PACCHIONI).

Les éléments du liquide céphalo-rachidien sont des dérivés du S. H. R. (Du Bois).

Dire que le mésenchyme du S. N. est essentiellement constitué par cette trame paralymphoïde plus ou moins différenciée, revient donc à affirmer l'existence de manifestations « réactionnelles » nerveuses dans la M. I.

Remarquons que, conclure, avec BYL... VERLINDE..., les « encéphalites des maladies infectieuses sont déterminées par leur agent causal » n'est pas réfuter l'opinion de VON BOGAERT ; il n'a insisté que sur le mécanisme pathogénique « anaphylactique » de ces manifestations : « exanthème du S. N. ».

Mais dans ce cas, le processus inflammatoire classique (capillaire, périthélium) est compliqué, non seulement par l'intervention de la Mésoglie de Rio del Hortega — Histio-cytes émigrés dans le parenchyme — mais surtout par la névroglie d'origine ectoblastique (démyélinisation, etc...).

La M. I. est une de ces multiples agressions qui déterminent « ces lésions monotones du S. N. » (COSSA) mais qui pourtant, selon leurs localisations, ont une traduction clinique très différente : celle du tissu sous jacent, les neurones qui en font toujours les frais.

Toutes les complications nerveuses de la M. I. ont pu être ou seront décrites. Leur polymorphisme, variable dans son évolution, est la preuve même de la nature réactionnelle du processus qui les détermine : il s'installe, comme toujours, aux points d'appel des « lésions » antérieures.

Elles sont rares (pas de tissu lymphoïde), mais souvent graves en raison de la fragilité et de l'importance du parenchyme qui les subit (cf. F. T. P.).

Elles peuvent être pures : l'observation fondamentale de BONNIN et BERGOUIGNAN en est la preuve :

— Installation successive d'un état infectieux frustré, d'une confusion mentale pseudoparalytique, puis d'un coma apoplectique, avec hyperpyrexie, signes végétatifs graves et forte réaction cyto-albumineuse du liquide céphalo-rachidien.

Evolution bénigne mais avec persistance transitoire d'une agitation psychomotrice, et définitive, d'une névrite cubitale bilatérale.

Pas d'adénolymphoïdite mais affirmation hématologique et sérologique de la M. I.

En dehors de son importance « expérimentale », cette observation montre l'association de trois rubriques sous lesquelles, avec ces auteurs et comme le fait la majorité avec BICKEL, nous classerons ces manifestations.

1. *Méningite lymphocytaire aiguë bénigne « symptomatique ».*

La M. I. depuis GSELL (1937), contribue à démembrer ce cadre nosologique (en dehors de la forme « spécifique » : chorioméningite lymphocytaire de ARMSTRONG). C'est la forme la plus banale, souvent sans traduction clinique (SKEFFEL, 12 fois sur 78 cas où la P. L. fut pratiquée systématiquement) ou au contraire, « méningisme » clinique sans perturbations liquidiennes (dans une des observations du Pr. CROSNIER).

La méningite séreuse est la forme exagérée la plus caractéristique du syndrome d'irritation auquel on les rattache.

2. *Les Névraxies*, sont neurologiquement très polymorphes, leur pathogénie est celle étudiée par François LHERMITTE sous le nom de Leucoencéphalites.

La gravité de l'affection est liée à l'atteinte des centres végétatifs, le centre respiratoire surtout (PETERS).

C'est peut-être le cas de l'observation de LEMIERRE et ALISON où coexistaient torpeur et refoulement en arrière de la langue, identique à celui de l'anesthésie générale. Dans le cas cité, il y avait un coma irritatif (TARDIEU) avec dissolution du couple cortex-diencéphale (DELAY).

3. *Les Radiculonévrites* : imaginer toutes les possibilités (craniennes et rachidiennes) suffit à les décrire.

Leur régression est en rapport avec la limitation de l'atteinte inflammatoire aux gaines mésenchymateuses, des nerfs, qui, pour ce faire, ne doit intéresser, ni la gaine de myéline, ni le péricaryon du neurone.

La réalisation d'un syndrome de GUILLAIN-BARRÉ est évidemment la forme la plus intéressante sous l'angle de la clinique et de la pathogénie (DANRADE, PETERS...).

Ce syndrome n'est pas l'expression d'une maladie généralisée contrairement à l'opinion de ce dernier auteur : la dissémination des lésions (pétéchiales, entre autres...) constatées à l'autopsie du malade, traduit seulement l'intensité du processus réactionnel dont le syndrome de GUILLAIN-BARRÉ n'est qu'un cas particulier.

CHAPITRE XII

FORMES DERMATOLOGIQUES

A notre connaissance, aucune observation de forme dermatologique pure de M. I. sans signes cardinaux, ni généraux, n'a encore été publiée dans la littérature.

Cela tient peut être à l'atypie particulièrement caractérisée de telles formes : rien ne conduit à la recherche des tests de l'affection, alors que nous avons montré que de telles manifestations cutanéomuqueuses apparaissant au cours ou au décours de l'évolution, peuvent être considérées comme une des preuves de la surcharge du syndrome primitif imposé par un syndrome secondaire réactionnel.

La publication de telles observations, en venant combler la case vide du cadre de cette classification, serait la meilleure justification de cet essai.

CONCLUSIONS

1. L'étude des formes atypiques de la Mononucléose Infectieuse autorise à insérer les diverses manifestations de cette affection dans le cadre de la pathologie générale.

2. Ses différentes formes

— ont une étiologie virale identique hautement probable,

— sont affirmées par la communauté d'un test sérologique caractéristique,

— se distinguent par leurs manifestations hématologiques et cliniques dépendant :

de la porte d'entrée du virus (généralement pharyngée).

de la réactivité du terrain sur lequel elles évoluent, en particulier des modifications congénitales ou acquises des différents systèmes de corrélations (humoral, endocrinien et nerveux) contrôlés par le mésenchyme réticulohistiocytaire.

3. Les Formes Typiques Classiques sont les plus fréquentes.

Ce sont celles qui s'écartent le moins du schéma idéal correspondant à la flèche de la courbe de fréquence.

Elles portent au maximum l'empreinte de l'agent pathogène déterminant le syndrome primitif, imposé, spécifique.

Le syndrome non spécifique est limité aux seules manifestations secondaires réactionnelles « collectives » aux différents organismes.

4. L'atypie d'une forme est en raison directe de l'importance du syndrome non spécifique libéré qui dépend de l'histoire individuelle de cet organisme (syndrome d'irritation et d'adaptation généralisé ou focalisé).

Ce syndrome prend parfois l'aspect de réactions allergiques ou d'intolérance.

5. Les Formes Typiques Polymorphes constituent les transitions « évolutives » entre les Formes Typiques Classiques et les Formes Atypiques Pures. Les signes cardinaux sont surchargés de symptômes qui apparaissent au cours ou au décours de l'évolution, d'où la description possible d'une multitude de formes d'un intérêt pratique relatif : le diagnostic est facilité par la présence des signes cardinaux hormis les cas où ils sont masqués par une surcharge trop importante.

6. Seules sont retenues — illustrant la notion de syndrome non spécifique dans cette adénoréticulolymphoïdite aiguë bénigne :

— les formes chroniques caractérisées par la durée exagérée de ce syndrome secondaire bénin plus ou moins esquissé ;

— les formes malignes, caractérisées par l'intensité « caricaturale » de ce syndrome (Syndrome malin des maladies infectieuses).

7. Les Formes Atypiques Pures sont des cas limites où n'apparaissent pas les signes cardinaux typiques.

Une classification topographique est proposée, basée sur la systématisation lympho-paralymphoïde (mésenchyme périvasculaire — OGATA) des lésions histologiques de l'affection.

8. On décrit ainsi, en dehors des formes sans localisations réduites aux seuls signes généraux, une série de formes topographiques :

Spléniques,
Hépto-biliaires,
Pleuro-pulmonaires,
Neurologiques,
Dermatologiques,

9. On retrouve dans chacune de ces formes les deux syndromes imposé et réactionnel convergeant sur le même substrat : le Mésenchyme.

Le syndrome primitif imposé par le virus causal aux cellules mésenchymateuses réceptives (du type hémocyto-blaste lymphoïde) dont la déviation métabolique entraîne :

— la protéosynthèse d'agglutinines caractéristiques ;
— leur dysplasie hyperplasiant en mononucléaire atypique hyperbasophile.

Le syndrome secondaire réactionnel contrôlé par le mésenchyme dont l'altération peut libérer et réactiver par des mécanismes divers :

— un syndrome sérologique (hyperglobulinémie, réactions de floculation plasmatique, agglutinines Forssman, H. T. A. B., etc...).

— un syndrome histo-hématologique :

a) Modifications des systèmes lymphocytaires et histiomonocytaires : hyperplasie habituelle.

b) Modifications du système endothélio-myéloïde : anémie, granulopénie, syndromes hémorragiques.

-- un syndrome clinique variable selon les différentes formes (y compris les signes cardinaux typiques, angine et polyadénopathies qui sont « éruptives »).

VU, *le Doyen* :

BINET.

VU, *le Recteur* :

SARRAILH.

VU, *le Président* :

MOREAU.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASCHKENAZY. — Biochimie de l'hématopoïèse — Vue d'ensemble. Exposé de Biochimie Médicale, 10^e série, 308-387, Masson.
2. BERNARD (Jean). — « Les syndromes pneumolymphocytaires », *S.H.*, 1948, p. 16, 504.
3. BERTRAND. — « Le foie dans la mononucléose infectieuse, étude histo-pathologique par ponction-biopsie », *P.M.*, 25-12-1949, 81-1.220.
4. BERNSTEIN, WOLFF. — L'atteinte du S.N. dans la M.I., *Ann. Int. Méd.*, 33-5 (nov. 1950), p. 1.120.
5. BESSIS. — « Cytologie sanguine ».
6. BICKEL. — Cirrhose atrophique du foie et M.I., *S.M.H.P.*, 1949, 25, 861.
7. BLANC (rapport de SOHIER). — *Soc. Hôp. Lyon*, 21 mars 1949.
8. BOHRD. — Classification des réactions histologiques dans les affections allergiques, *Ann. Jour. Méd.*, t. III, n° 5, nov. 1947, p. 511.
9. BONFILS. — Etudes de quelques conséquences de l'irritation intestinale, *S.H.*, 14 mars 1951 n° 20, 841.
10. BRACHET (Jean). — « Embryologie chimique », 2^e éd., Masson, 1947.
11. CACHIN. — « Manifestations hépatiques de la M.I. », *S.M.P.*, 1949, 25, 860.
12. CAROLI et ETÈVE. — Etude histopathologique de la rétention biliaire, *Bull. S.M.H.P.*, 13 janvier 1950,
13. CAZAL. — Les réticulopathies.
14. CHEVALLIER (Paul). — « Manuel d'Hématologie », Monographies médicales et scientifiques, *Heures de France*, 1950.
15. CHAPTAL, BRUN, SALVERY. — Sur un cas de lymphocytose infectieuse avec réaction méningée biologique. Ponction-biopsie du foie, *Bull. S.M.H.P.*, mai 1950.

16. CHOREMIS, ZERVES et SAMARAS. — « Mononucléose infectieuse et Diphthérie », *Annales paediatric*, Bâle, 175-6 (décembre 1950), 474, 480.
17. CREATING. — « M.I. et polynévrites », *The Journal of American Association*, Chicago, 143-9 (20 mars 1950), pp. 234, 236.
18. CROSNIER. — « Réactivation des Agglutinines vaccinales par pyrexies non typhoïdes », *S.M.H.P.*, 275, 49.
19. CROSNIER, JARNIOU, PEDOYA, COSTEVEC. — 1° Considérations sur la M.I. Discussion sur l'entité. Les formes atypiques, *S.H.P.*, 33-9-50, 4.072, 3.776.
2° Remarques sur dix-huit cas de M.I., *S.H.P.*, 30-11-50, n° 88, 4.552.
20. DELAUNAY, LEBRUN, LASFAGNE. — Réactions tissulaires d'origine allergique, *Revue Scientifique*, 15 mars 1947, p. 532.
21. DOWNEY et STASNEY. — *Folia hémato-logica*, 1936, 54, 417.
22. DUROUX. — Les infiltrats labiles non tuberculeux des poumons, *S.H.*, 30-12-1950, 26, 96, 4.955.
23. DUROUX, TABUSSE et DELARD. — *Bull. S.M.H.P.*, 28, 1226, 1949.
24. FRANÇOIS. — « Pneumonies à virus et pneumonies primitives atypiques ». Vigot, 1950.
25. GALL. — « Serum phosphatase and other tests of liver functions in M.I. », *Am. J. Cl. Path.*, 1947, 17, 529.
26. BRACHET, LHÉRITIER, LWOFF. — Colloque International de Paris, « Les unités biologiques douées de continuité génétique », *C.N.R.S.*, 1948.
27. GOLDMAN RALPH, M.B. BENTS FUKLEUR, M.D. HIND, E. TAYLOR. — « The value of Heterophil antibody reaction in the lymphoïde Deseases », *J. of Lab. and Clin. Med.*, may 50, vol. 35, n° 5, p. 681.
28. GILLMANN et GILBERT. — Production expérimentale de stimulation diffuse des tissus conjonctifs chez le rat. — Interprétation des réticuloses de l'homme, *S.H.P.*, 2 avril 51, 25, 1.046, 1.077.
29. GREESKIN (B.J.). — « L'auréomycine dans M.I. aiguë », *Ann. of Int. Med*, Lancaster 31 (4 octobre 49), p. 678, 681.
30. GUICHARD. — « La Métaplasie », *Le journal de Médecine de Lyon*, t. 22, n° 651, 20 fév. 1947, pp. 125-134.
31. HIRSCH. — « Infectious mononucléosis report of a relapsing case treated with chloromycétine », *U.S. Navy Med. Bull.*, 49, 1.081, 1949.
32. ISAACS. — M.I. Chronique, *Blood*, avril 48, 3, n° 8, p. 858.

33. JORDAN, ALBRECHT. — « Liver fonction Tests in I.M. », *J. of Lab. and Clin. Med*, may 1950, L. 35, n° 5, p. 688.
34. KAUFMAN. — « L'éosinophilie dans la M.I. », *The American Journal of the Medical Killness*, Philadelphie, pp. 207-208.
35. KENNETH, STERLING. — The serum proteius in I.M., *Electrophoretic Study J. Clin. Invest.*, 1949, 28, 1.057.
36. LABORIT. — Physiologie et biologie du S.N.V. au service de la chirurgie, Doin, 1950.
37. LAYANI et LÉVY. — Aperçu nosologique de la M.I., *S.M.P.*, 23, 390, 1947.
38. LEANY, WELL, BECKET. — « M.I. compliquant une grossesse avec anomalie congénitale du nourrisson », *Am. J. Obst. Gyn.*, 57, 2, 384, fév. 49.
39. LEVADITI et COL. — Les ultra-virus.
40. DE MARSCH et ALT. — « Hépatite sans ictère dans M.I. », *Arch. Méd.*, 1947, 80, n° 2, 257-264.
41. LÉVY. — « Les formes viscérales de M.I. », Thèse, Paris, 1941.
42. LEWIS (P.-L.). — « Infections Mononucléosis treated with Chloromycétine », *J. Pediatr.*, 35, 630, 1949.
43. LHERMITTE (F.). — « Les leuco-encéphalites », Flammarion, 1950.
44. LUDIN. — « Le diagnostic de la M.I. par ponctions des ganglions lymphatiques », *Schweizevische Medizinische Wechselschrift*, n° 40, 9 oct. 48, pp. 982-983.
45. MACHEBŒUF. — Structure des Anticorps — Exposés annuels de Biochimie médicale, 1943.
46. MOREL. — « Les réactivations biologiques », *Bulletin médical*.
47. MOREL. — Plasmocytes et pseudoplasmocytes, *Le Sang*, 1949, 9, 509.
48. MOSINGER. — « Considérations pathogéniques sur la pathologie professionnelle », *Soc. Méd. du Trav. de Provence*, 25 avril 1950.
49. MYHRE et NESBITT. — La pancréatite de la M.I., *J. of Lab. a Chir. Med.*, 34, 12, 1.677, déc. 1949.
50. POLICARD. — Le poumon.
51. RATHMELL (T.K.), GREELAY (T.P.), GRANGES (J.A.). — « Mononucléose infectieuse chez le nègre », *Am. Journal of Chir. Pathology*, 20, n° 9, sept. 50, pp. 997, 979.
52. RICKER (W.), BLUMBERG (A.), PETERS (C.M.) et WIDERMANN (A.). — The association of the GUILLAIN-BARRÉ Syndrom with I.M., with a report of two fatal cases », *Blood*, 1947, 2, 21.

53. SAUNDERS (R.M.), ADAMS (E.). — « Modifications des leucocytes du sang consécutives à l'administration d'extraits surrénaux et A.C.T.H. au cours M.I. et leucémies lymphatiques chroniques », *Blood*, 5, 8 (avril 50), pp. 732, 741.
 54. SAWITZKI, PAPPS, WIENER. — « Mise en évidence d'anticorps dans une anémie hémolytique compliquant la M.I. », *Am. J. of Med.* (N.Y.), 1950, pp. 260, 262.
 55. SCHLEICHER. — « Mononucléose Infectieuse » — Hyperplasie réticulaire et prolifération de lymphocytes dans la moelle osseuse lors de M.I., *Acta Hématologique Basel*, 2-4 avril 1949, pp. 242, 246.
 56. SCHORNAGEL (M.-E.). — « Nederland » — Tydschenft voor Genes unde, 93, 29, 16 juillet 1949, 2.395 2.902.
 57. SILBERSTEIN, BERSTEIN, STERN. — Anticorps Hétérophile dans L.C.R. de M.I., *J. Lab. Clin. Méd.*, 1948, 33, 1.204.
 58. SOHIER. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. P.*, 25 juin 48, p. 702. « Diagnostic différentiel de la M.I. et des affections pouvant s'en rapprocher cliniquement et hématologiquement ».
 59. SOHIER. — La mononucléose infectieuse, Masson, 1943.
 60. SOHIER et GIRIER. — P. M. 1948, 622.
 61. SOHIER et GIRIER. — P. M., 28 sept. 46, p. 822.
 62. TAILLENS. — Thèse, Lausanne, 1942, Risold, éd., Lausanne.
 63. TARDIEU et TARDIEU. — « Le système nerveux végétatif », Masson, 1948.
 64. THOMAS (A.). — Le S.R.H., sa Régulation, *Revue Hématologique*, 1949.
 65. THOMSON. — Hématurie franche manifestant une M.I., *Ann. Int. Med.*, Lancaster, 33, 5 (nov. 50), p. 1.274.
 66. TOURAINE. — Les troubles de l'induction en pathologie, *P.M.*, 1951, 59, n° 38, p. 786.
 67. TZANCK, CIVATTE, DUPERRAT. — « L'allergie en dermatologie », *Société française de Dermatologie et Syphilis*, séances spéciales du 13-10-49 et 26-1-50.
 68. TZANCK et SIDI (A.). — « Les dermatoses allergiques », Masson, 1950.
 69. VITA (P. DE) et BENEDETTO. — « Observations et recherches sur l'Hépatite épidémique ».
 70. WISING. — *Acta Médica Scandinavica*, 1942, suppl. CXXXIII.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les formes typiques classiques</i> ..	5
CHAPITRE II. — <i>Etape clinique</i>	10
CHAPITRE III. — <i>Etape histo-hématologique</i>	12
CHAPITRE IV. — <i>Etape sérologique</i>	18
CHAPITRE V. — <i>Etape étiologique</i>	27
CHAPITRE VI. — <i>Les formes typiques polymorphes</i> ..	34
CHAPITRE VII. — <i>Les formes atypiques pures</i>	42
CHAPITRE VIII. — <i>Formes spléniques</i>	45
CHAPITRE IX. — <i>Formes hépato-biliaires</i>	51
CHAPITRE X. — <i>Formes pulmonaires</i>	54
CHAPITRE XI. — <i>Formes neurologiques</i>	57
CHAPITRE XII. — <i>Formes dermatologiques</i>	61
CONCLUSIONS	62
BIBLIOGRAPHIE	67
